

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra Farmaceutické technologie

Vliv stearanu vápenatého na lisovatelnost mikrokrystalické celulosy

-

Effect of calcium stearate on the compressibility of microcrystalline
cellulose

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. a Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, Mgr. Petře Svačinové za pomoc a cenné rady při zpracování rigorózní práce. Děkuji paní laborantce Lence Svobodové za technickou pomoc při vypracování jednotlivých úkolů experimentální části práce a za ochotu se kterou se mi věnovala.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V Chomutově 22.10.2015

OBSAH

Abstrakt.....	3
Abstract	4
Zadání rigorózní práce	5
1. ÚVOD	6
2. TEORETICKÁ ČÁST	7
2.1. Charakterizace mikrokrytalické celulosy.....	7
2.2. Charakterizace stearanu vápenatého	8
2.3. Charakterizace elastického odskoku	9
2.3.1. Vliv pomocných látek na elastický odskok.....	9
2.3.1.1. Vliv stearanu hořečnatého	9
2.3.1.2. Vliv sorbitolu.....	12
2.3.1.3. Vliv disacharidů	14
2.3.1.4. Vliv polysacharidů	16
2.3.1.4.1. Vliv škrobů	16
2.3.1.4.2. Vliv celulosy.....	20
2.3.2. Vliv léčivých látek na elastický odskok	21
2.3.2.1. Vliv kyseliny askorbové	21
2.3.2.2. Vliv acetazolamidu	23
2.3.2.3. Vliv paracetamolu	24
2.3.2.4. Vliv naproxenu	26
2.3.2.5. Vliv nimesulidu	28
2.3.2.6. Vliv celecoxibu.....	31
2.3.2.7. Vliv propyfenazonu	32
2.3.2.8 Vliv nitrofurantoinu.....	33
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
3.1. Použité suroviny	35
3.2. Použité přístroje a zařízení	35
3.3. Postup práce	37

3.3.1. Příprava tablet.....	37
3.3.2. Test stressové relaxace	37
3.3.3. Vyhodnocení	38
3.4. Ukázka protokolu	39
4. TABULKY A GRAFY	40
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	40
4.2. Tabulky.....	41
4.3. Grafy.....	53
5. DISKUZE	64
5.1. Význam parametrů stresové relaxace.....	64
5.2. Vliv lisovacího tlaku na parametry testu stresové relaxace	65
5.3. Vliv koncentrace kluzné látky na parametry testu stresové relaxace	65
5.4. Vztah mezi hodnotami parametru A_1 a P_1	67
5.5. Vztah mezi dvěma metodami na zjišťování plasticity materiálu	67
6. ZÁVĚR.....	68
7. LITERATURA	69

Abstrakt

Rigorózní práce se zabývá vlivem kluzné látky, stearanu vápenatého, ve směsi s mikrokrystalickou celulosou na lisovací proces a kinetiku drcení tablet.

Teoretická část práce je zaměřena na rozdělení a charakterizaci pomocných a léčivých látek a především jejich vlivem na elastický odskok. Dále na lisovací proces a parametry lisování.

Cílem experimentální části této práce bylo vyhodnotit lisovací proces a kinetiku drcení vylisovaných tablet z mikrokrystalické celulosy a stearanu vápenatého. Sledován byl především vliv koncentrace stearanu vápenatého a lisovacího tlaku na jednotlivé fáze lisovacího procesu a na kinetiku drcení vylisovaných tablet.

Výsledkem práce bylo určení závislosti lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na fáze lisovacího procesu, energetické parametry a pevnost tablet při kinetice drcení. V několika případech byl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Abstract

This thesis is aimed on the influence of lubricant, calcium stearate mixed with microcrystalline cellulose, on compression process and kinetics of crushing tablets.

The theoretical part of the thesis deals with the distribution and characterization of excipients and active substances, and especially their influence on the elastic recoil, the compression process and parameters of the compression were described furthermore.

The experimental part of this work evaluates the compression process and the kinetics of crushing of pressed tablets made of microcrystalline cellulose and calcium stearate. The influence of the concentration of calcium stearate and the compression pressure on each phase of compression process and the kinetics of crushing of pressed tablets was mainly observed.

The result of this work was the determination of the dependence of compression pressure and the concentration of calcium stearate on the phases of compression process, energetic parameters and tensile strength. In some cases a statistically significant difference was found out.

Zadání rigorózní práce

Plasticita a elasticita materiálu se hodnotí pomocí různých metod. Klasickou metodou je hodnocení daných parametrů ze záznamu síla-dráha. Daleko jemnější metodou je metoda stressové relaxace.

Tato práce má vést k charakterizaci směsi mikrokrystalické celulosy a použité kluzné látky – stearanu vápenatého.

Teoretická část práce je zaměřena na rozdělení a charakterizaci pomocných a léčivých látek a především jejich vliv na elastický odskok. Dále je cílem podat přehled informací o lisovacím procesu a parametrech lisování.

V této práci bude použita metoda stressové relaxace s využitím trojexponenciální rovnice. Budou sledovány dva faktory, vliv koncentrace kluzné látky a vliv lisovacího tlaku na parametry elasticity A a parametry plasticity P.

Ke statistickému hodnocení výsledků bude využit program QC EXPERT 3.3.

1. ÚVOD

Tablety jsou tuhé, pevné a tvarově určité výlisky vyrobené z léčivých látek v práškové nebo granulované formě a pomocných látek. Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Mohou být vyráběny v různých tvarech, jako např. ploché nebo čočkovité. Nejčastějším způsobem výroby tablet je lisování, kdy dochází ke zhušťování práškovitých částic působením daného tlaku.

Lisovatelnost je důležitou vlastností sypkého materiálu a ovlivňují ji zejména velikost částic, pórovitost, krystalický tvar a vlhkost.

Proces vývoje tablet vychází v poslední době z charakterizace lisovacího procesu pomocí matematických modelů, dále pak zjišťování viskoelasticity lisovaného materiálu. K tomu se využívá test stresové relaxace.

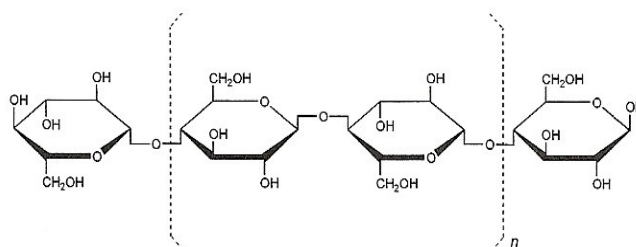
2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Charakterizace mikrokrytalické celulosy

Mikrokrytalická celuloza – Cellulose microcrystalline (MCC)

Synonyma: Avicel PH, crystalline cellulose, Pharmacel

Empirický vzorec: $(C_6H_{10}O_5)_n$



Obr.1 Strukturní vzorec celulosy¹

Mikrokrytalická celuloza je bílý krystalický prášek, stabilní, hygroskopický, bez chuti a zápachu. Uchovávána by měla být v dobře uzavřených nádobách na suchém místě. MCC je čištěná, částečně depolymerovaná celuloza, která se vyrábí řízenou hydrolýzou zředěných roztoků minerálních kyselin na α -celulosu, získanou jako drť z přirozených rostlinných materiálů. Po hydrolýze je hydroceluloza čištěna filtrací a vodná suspenze sušena. Obecně je považována za netoxický a nedráždivý materiál. Komerčně je dostupná v různých velikostech částic a stupně vlhkosti, které mají různé vlastnosti a použití.¹

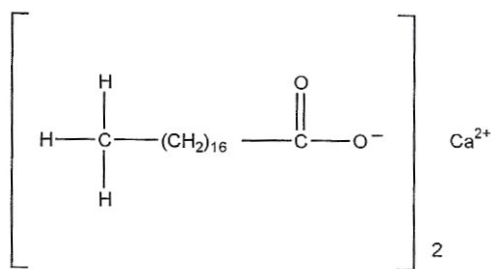
Široce používána je v oblasti výroby léčiv, zejména jako plnivo, suché pojivo, ale i kluzná látka a rozvolňovalo. Používá se k vlhké granulaci i k přímému lisování. Využití nachází též v kosmetice a potravinářství.

2.2. Charakterizace stearanu vápenatého

Stearan vápenatý – Calcium stearate

Synonyma: Calcium distearate

Empirický vzorec: $C_{36}H_{70}CaO_4$



Obr. 2 Strukturní vzorec stearanu vápenatého ²

Evropský lékopis 2005 popisuje stearan vápenatý jako směs vápenatých solí různých mastných kyselin, především kyseliny stearové $[(C_{17}H_{35}COO)_2Ca]$ a palmitové $[(C_{15}H_{31}COO)_2Ca]$.

Stearan vápenatý je bílý až nažloutlý prášek s charakteristickým zápachem. Je nerozpustný v etanolu, etheru, chloroformu, acetonu a vodě. Mírně rozpustný je v horkém alkoholu a horkých rostlinných a minerálních olejích. Rozpustný je v horkém pyridinu. Uchováván by měl být v dobře uzavřených nádobách na suchém místě. ²

Připravuje se reakcí chloridu vápenatého se směsí sodné soli kyseliny stearové a palmitové.

Ve farmaceutické technologii se používá jako kluzná látka při výrobě tablet a kapslí v koncentracích do 1% w/w. Dále se používá jako emulgátor a stabilizátor. Je považován za relativně netoxický a nedráždivý materiál a je využíván v kosmetice i potravinářství.

2.3. Charakterizace elastického odskoku

Elasticita tablety E [%] se vypočítá z výšky tablety na počátku měření H_0 a výšky tablety na konci měření H_1 podle následujícího vzorce: ³

$$E[\%] = 100 \cdot \frac{H_1 - H_0}{H_0} \quad (1)$$

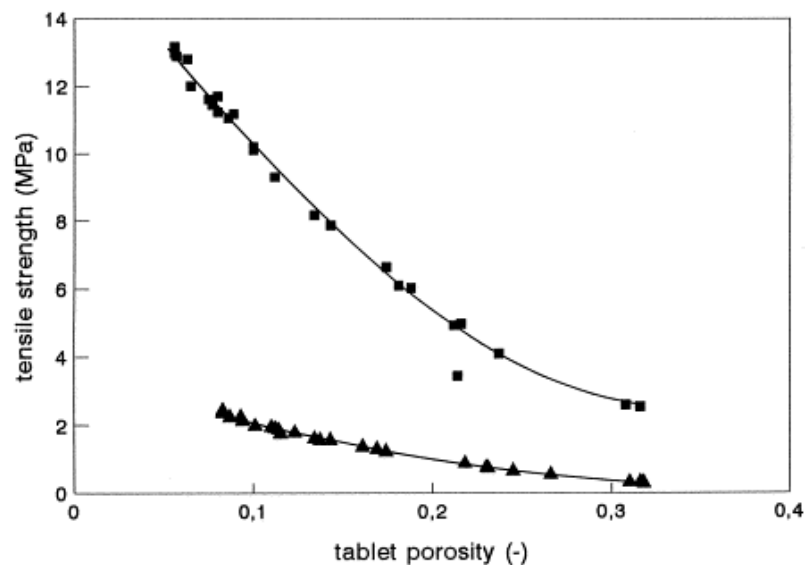
Čím nižší je elasticita E , tím vyšší je plasticita P a vzniká vyšší počet vazeb po vylisování.

2.3.1. Vliv pomocných látek na elastický odskok

2.3.1.1. Vliv stearanu hořečnatého

Stearan hořečnatý je jednou z nejpoužívanějších kluzných látek, ovšem může mít negativní vliv na spojování částic při výrobě tablet, což studovali **K. Zuurman et al** ⁴.

Lze předpokládat, že stearan hořečnatý mění relaxační vlastnosti tablet. Použitými látkami byly stearan hořečnatý, mikrokrytalická celulóza, sorbitol. Rozměry tablet byly měřeny 16 hodin po vylisování pomocí elektronického mikrometru. Přítomnost kluzné látky způsobuje pokles pevnosti v tahu.

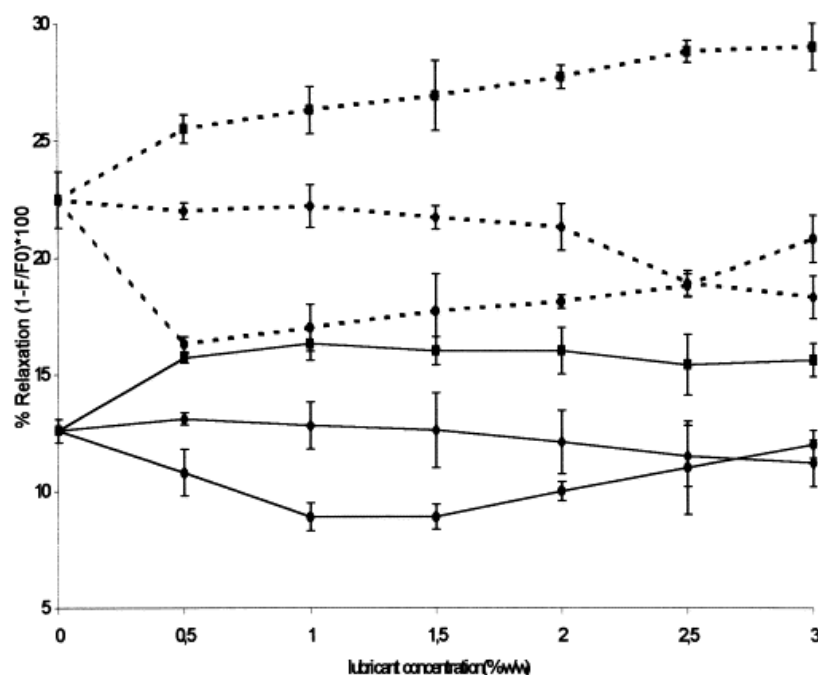


Obr. 3 Pevnost v tahu v závislosti na pórovitosti tablet, (■) bez kluzné látky, (▲) s kluznou látkou ⁴

Tablety obsahující stearan hořečnatý mají vyšší pórovitost. S přidavkem kluzné látky k 1% se modul pružnosti výrazně snížil, přičemž došlo k výraznému nakumulování energie.

F. Ebra et al se zabývali vlivem kluzných látek na visko-elastické vlastnosti granulátu při lisování. Důležitou součástí přípravy tablet je výběr a kombinace materiálů pro získání požadovaných mechanických vlastností, jako je tekutost, lepivost a nízká křehkost tablet. ⁵

Kluzné látky použité v této studii byly mastek, stearan hořečnatý, precirol. Granulát byl připraven vlhkou granulací.



Obr. 4 Visko-elastická charakterizace připravených granulí jako funkce kluzných látek: (•) precirol; (◆) mastek, (◻) magnesium stearát; (—) směs A; (- -) směs B. ⁵

Z výsledků vyplývá, že stearan hořečnatý zlepšuje tokové vlastnosti granulí oproti ostatním použitým kluzným látkám. Visko-elastický profil rozlišil, že granule se stearanem hořečnatým vykazují největší relaxaci. Stupeň relaxace závisí na velikosti částic. Granule obsahující mastek a precirol jsou nejvíce fragmentované během lisování, zatím co granule se stearanem hořečnatým jsou koherentní. Ze tří použitých kluzných látek má stearan hořečnatý nejmenší velikost částic, a proto tyto malé částice velmi dobře vyplňují prostory mezi granulemi, tvoří tak film kluzné látky na povrchu částic a vykazuje vyšší index soudržnosti. Obecně lze očekávat při použití stearanu hořečnatého omezení rizika vzhledem k zachycení vzduchu během lisování.

2.3.1.2. Vliv sorbitolu

K. van der Voort Maarschalk et al použili v této studii sprejově sušený sorbitol.⁶

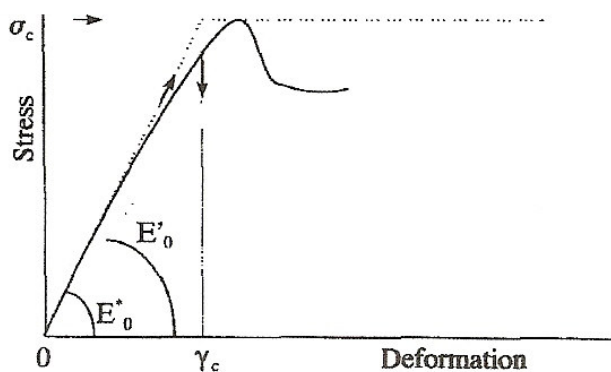
Při lisování dochází k přeskupování částic. Deformační vlastnosti materiálu lze charakterizovat pomocí Youngova modulu E , který kvantifikuje tuhost materiálu.⁶

$$E = \frac{\sigma_{\max}}{\gamma_{\max}} \quad (2)$$

σ ...maximálního napětí

γ ...maximální deformace

Dále lze charakterizovat pomocí útlumu, který kvantifikuje viskoelasticitu zkoušeného materiálu. Použitým materiálem byl sprejově sušený sorbitol. Rozměry vylisovaných tablet se měřily pomocí elektronického mikrometru.

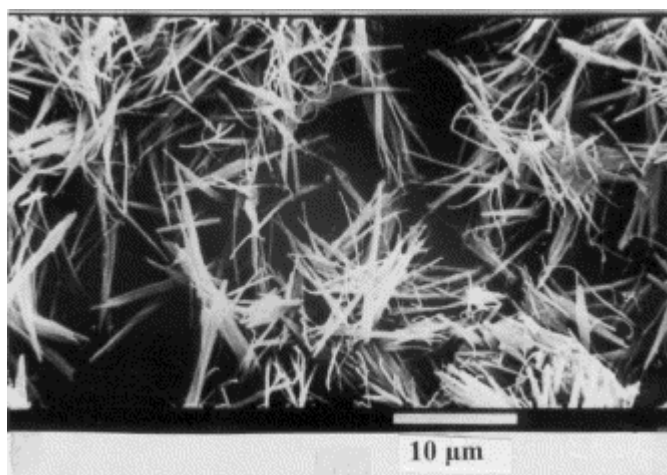


Obr. 5 Vztah stres-deformace⁶

Zjednodušená křivka napětí-deformace se vytvoří vynesením přímky se sklonem E^* do kluzu. Od tohoto okamžiku se látka deformuje plasticky.

S rostoucí rychlostí zhutňování se zvyšuje množství akumulované energie. Relaxace tablet je často kvantifikována jako zvýšení objemu. Dochází k nárůstu jednak hustoty, která je plně reverzibilní a dále elastické energie, která zodpovídá za zvýšenou pórovitost. Tablety lisované z menších částic vykazují větší pórovitost. Hnací silou pro relaxaci je množství akumulované energie. Pórovitost a uchovávání energie klesá s rostoucí velikostí částic.

V této studii se **I. Nikolakakis et al** zabývali adsorpcí jemných prachů antibiotik na speciální typ sorbitolu. Použitými antibiotiky byly trihydrát ampicilinu a amoxicilinu, ethylsuccinát erytromycinu a cefalexin monohydrát. Pomocí mikroskopických metod byl hodnocen tvar, velikost a struktura částic.⁷



Obr. 6 Sorbitol – foto ze skenovacího elektronového mikroskopu⁷

Pomocí mixéru byly připraveny směsi antibiotik s různým poměrem sorbitolu. Po dosažení rovnováhy v prostředí s rostoucí relativní vlhkostí na nejméně deset dnů byly z materiálů lisovány tablety pomocí tabletovacího lisu. Elastický odskok byl stanoven jako procentuelní změna tloušťky tablety 24 hodin po vylisování.

Směs Erytromycinu a sorbitolu má výrazně vyšší hodnoty elastického zotavení a nižší hustotu částic než ostatní směsi. Elastický odskok se s rostoucí

vlhkostí sorbitolu zvyšuje, u směsí s antibiotiky již nehraje relativní vlhkost významnou roli.

2.3.1.3. Vliv disacharidů

Částice byly připraveny sprejovým sušením z čisté laktosy nebo směsi laktosy a polyvinylpyrrolidonu (PVP). U částic, **Jonas Berggren et al**, zjišťovali vlastnosti jako např. vzhled, specifický povrch, obsah vlhkosti, objemovou hmotnost, zdánlivou hustotu částic. Tablety byly připraveny přímým lisováním.⁸

U tablet zjišťovali pevnost v tahu a pórovitost.

Podle následujícího vzorce byl vypočítán elastický odskok ER.⁸

$$ER = \frac{h - h_{c,min}}{h_{c,min}} \quad (3)$$

hvýška tablety 16 hodin po vylisování

$h_{c,min}$minimální výška během komprese

Získané hodnoty statisticky zpracovali.

Došli k závěru, že sprejové sušení vede k tvorbě sférických částic. Geometrie částic se liší s obsahem látek. Elastický odskok během dekomprese byl přibližně 10% pro tablety lisované při tlaku 275 MPa. Elasticita byla obecně stejná a nezávislá na složení částic. Ukazují, že začlenění PVP vyšší molekulové hmotnosti snížila deformovatelnost částic.

A. Adolfsson a Ch. Nystrom zkoumali různé parametry během lisování tablet. Během lisování dochází ke snižování pórovitosti a přibližování částic, které usnadňuje tvorbu vazeb. Van der Waalsovy síly jsou nejdůležitějším typem mezimolekulárních sil. Znalost vlastností materiálů umožní předvídat chování při lisování.⁹

Použitým materiálem v této studii byl chlorid sodný, sacharosa a polyethylenglykol. Tablety byly vyrobeny pomocí jednotrnového lisu. Matrice byla plněna ručně. Zkoumána byla pevnost v tahu, pórovitost, elastický odskok. Obecně platí, že při zvýšení lisovacího tlaku se zvyšuje elastický odskok pro zkoušené materiály. Elastický odskok byl největší pro polyethylenglykol a nejmenší pro chlorid sodný. Při použití vyššího zatížení při lisování mohou být získány výlisky s nižší pórovitostí a zvýší se elastické deformace částic. Elastický odskok pravděpodobně závisí na znovunabytí původních vzdáleností mezi atomy a na tření při vyhození z matrice, kdy může dojít k porušení vazeb mezi částicemi. Pokud síla přesáhla 300 až 500 MPa nedocházelo již ke zvýšení pevnosti v tahu, ale bylo zaznamenáno zvýšení elastického odskoku, což vedlo k roztržení některých vazeb.

Cílem studie **K. Chansanroje a G. Betze** byly matricové tablety připravené přímým lisováním. Matricové tablety slouží k orálnímu podání látek s řízeným uvolňováním. Aktivní složka je homogenně rozptýlená v matrix, kterou tvoří polymer. Rychlost uvolňování aktivní látky závisí na druhu polymeru. Estery sacharosy jsou atraktivní látky pro využití ve farmacii.¹⁰

Použitými látkami byly různé stearáty sacharosy (SE), metoprolol tartarát a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (DCP), ze kterých byla připravena směs v daném poměru složek. U tablet byla zjišťována hmotnost, rozměr, hustota, elastický odskok a pevnost v tahu. Elastický odskok ER byl vypočítán podle již dříve zmíněného vzorce pro ER.

In vitro bylo testováno rozpouštění tablet v 500ml fosfátového pufru, obsah uvolněné látky byl stanoven pomocí UV spektrofotometru při vlnové délce 273nm. Ze získaných dat byla provedena statistická analýza.

Hodnoty ER se liší podle druhu materiálu. U ES a DCP s hodnotami HLB O-5 bylo ER 8-9%, s hodnotami HLB 9-16 bylo ER 11-12%. Elastický odskok tablet způsobený stresovou relaxací zvyšuje pórovitost, urychluje prasknutí interpartikulárních vazeb, což následně snižuje pevnost tablet v tahu.

Obecně lze říci, že SE zlepšují nejen plasticitu a stlačitelnost práškových směsí, ale i kluzné vlastnosti při hutnění.

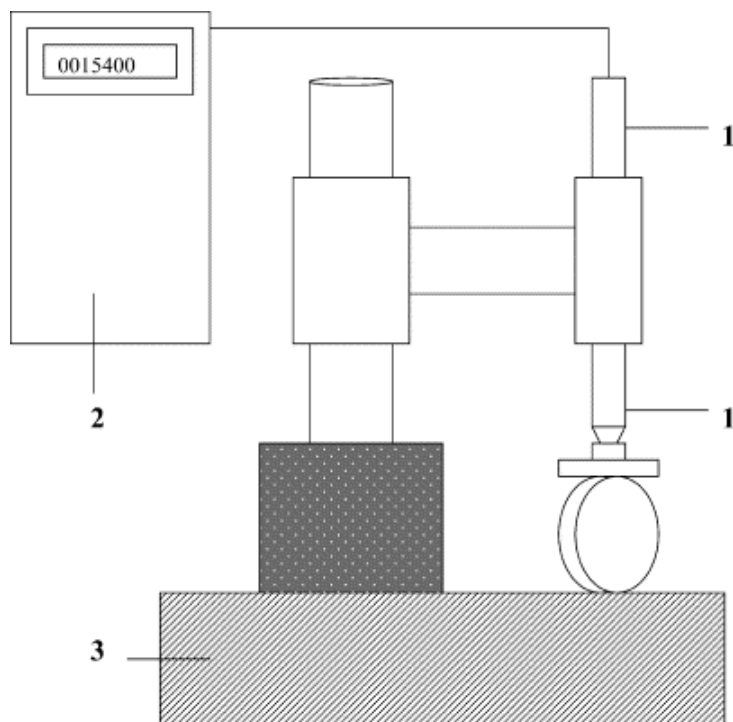
2.3.1.4. Vliv polysacharidů

2.3.1.4.1. Vliv škrobů

Škroby jsou ve farmaceutickém průmyslu široce používány jako pomocné látky, plní funkci např. plniv, pojiv, rozvolňovadel. Amylodextrin, modifikovaný škrobový polymer, je používán jako pomocná látka zajišťující řízené uvolňování. V této studii **R. Steendam et al** zkoumali vliv vlhkosti na lisovací vlastnosti a vlastnosti tablet.¹¹ Po vylisování byly tablety změřeny a elastický odskok byl vypočítán podle již dříve zmíněného vzorce (3).

ER se snižuje se zvyšujícím obsahem vlhkosti, což ukazuje na zvýšení plasticity a snížení elasticity. Záznam síla-dráha pro amyloextrin ukazuje, že konsolidace prášků je značně usnadněna vlhkostí. Pro výrobu tablet s řízeným uvolňováním je důležitá kontrola nad obsahem vlhkosti amyloextrinu.

Úspěch tabletování závisí mimo jiné na elastické deformaci při lisování. **K.Kachrimanis a S. Malamataris** věnovali pozornost v této práci vztahu mezi pórovitostí, pružností a pevností tablet. Použitým materiálem byla mikrokrytalická celulóza (MCC), předbobtnaný škrob a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého. Všechny tři látky byly rozděleny na tři frakce podle velikosti částic za použití vibrační třepačky se sadou sít. Zjištěna byla velikost částic a hustota. Výlisky byly 24 hod skladovány ve skleněných nádobách a poté váženy a měřeny.¹²



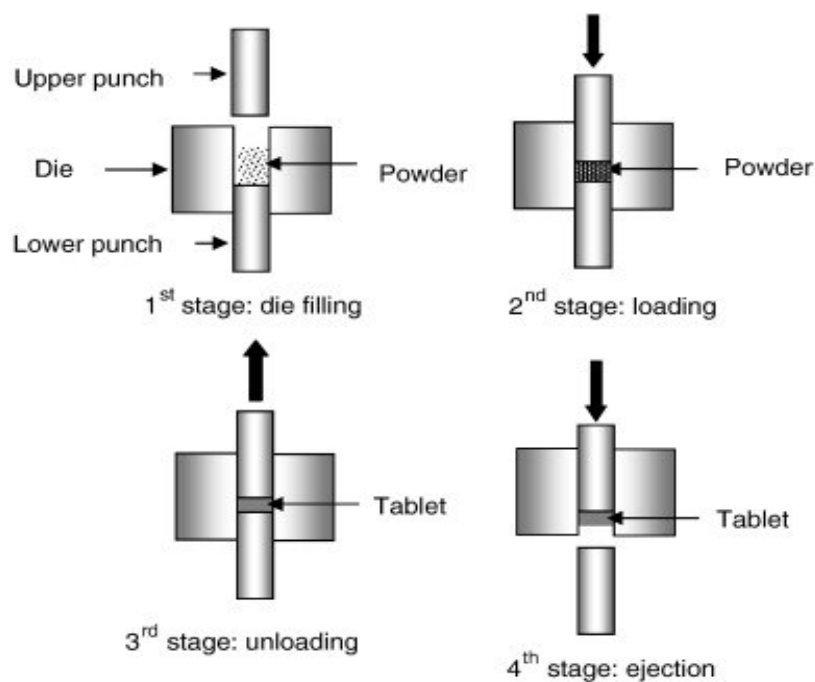
Obr. 7 Snímač (1), zesilovač signálu (2), kovový blok (3) ¹²

Pro výlisky různé pórovitosti bylo provedeno axiální tlakové zatížení a současně měření odpovídající deformace. Procento radiálního zotavení byla stanovena měřením rozdílu mezi vnitřním průměrem matrice a průměrem výlisků po 24 hodinovém skladování a vyjádřena jako procentuální podíl. Závislost radiálního zotavení na pórovitosti je poměrně lineární. Hodnoty radiálního zotavení při nulové pórovitosti jsou u MCC velmi blízké nule, na rozdíl od předbobtnaného škrobu, pravděpodobně v důsledku změny vlivu elasto-plastické deformace.

B. Van Veen et al použili v této práci chlorid sodný a předbobtnaný bramborový škrob. Ze dvou složek byly připraveny směsi v různých objemových procentech. Lisovací tlak, použitý k výrobě tablet, byl v rozmezí 10 až 350 MPa. Rozměry tablet byly měřeny pomocí elektronického mikrometru a zváženy na analytických vahách. ¹³

Během lisování dochází ke snižování pórovitosti. Nízký obsah škrobu má největší vliv na zhuštění částic chloridu sodného. Relaxace tablety je výsledkem dvou jevů: pokles hustoty materiálu a zvýšení pórovitosti tablet. Při zatížení jsou částice chloridu sodného a předbobtnaného škrobu v úzkém kontaktu. Během relaxace se zvyšuje objem tablety, což vede ke zvýšení velikosti a počtu pórů. Pevnost v tahu tablety pouze z chloridu sodného je menší než u tablety pouze z předbobtnaného škrobu, což poukazuje na větší soudržné síly mezi částicemi škrobu.

M. S. Anuar a J. B. Briscoe se zabývali elastickým odskokem tablet škrobu během ejekční fáze. K lisování tablet jsou používány vysoké tlaky v uzavřeném prostoru, čímž dochází k tvorbě soudržných výlisků. K elastickým a plastickým deformacím materiálu dochází v různé míře v závislosti na materiálu a parametrech lisovacího procesu. Tablety byly připraveny z částečně předbobtnaného kukuřičného škrobu. K lisování byl použit jednoosý zkoušecí lisovací stroj.¹⁴



Obr. 8 Cyklus lisování¹⁴

Pomocí laserového snímače byla měřena výška tablety, dokud nebyla zcela vytlačena z matrice.¹⁴

$$\Delta y = y_b - y_t \quad (4)$$

Δy ... změna výšky

y_b ... hodnota změřená laserovým senzorem

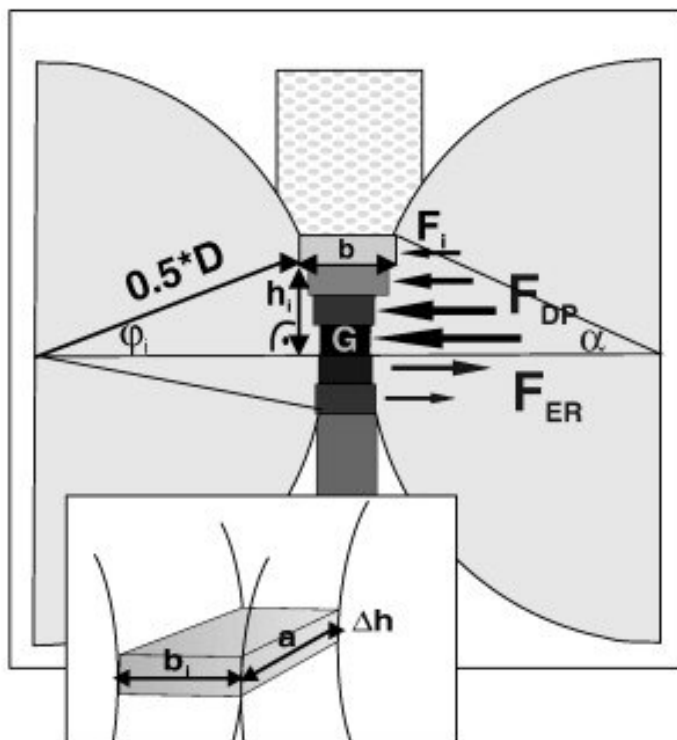
y_t posunutí hodnoty

Kladná hodnota znamená expanzi, záporná značí kompresi.

Škrob je často charakterizován jako plasticky se deformující materiál. Kontaktní čas při zhutňování má významný vliv na vlastnosti tablet, vzhledem k pomalým plastickým deformacím škrobu. Vyšší stupeň plastických deformací byl pozorován při nižších rychlostech zhutňování. Množství energie vynaložené v ejekční fázi je kvantitativním měřítkem schopnosti tablet uchovávat elastické energie. Existují rozdíly v průměru tablety během jejího vzniku. Horní část tablety vykazuje relativně nižší výkyvy rozměrů, v tomto regionu je vyšší výskyt plastických deformací.

S. Peter et al použili v této studii model tenké vrstvy. Nejznámější metodou suché granulace je použití dvou proti sobě rotujících válců.¹⁵

V této studii byl použit předbobtnaný škrob, prášková celulóza, mikrokrytalická celulóza a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého. Jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý. Tablety byly lisovány a následně váženy. Použit byl model tenké vrstvy. U granulátu byla vypočítána hustota. Zjištěny byly rozdíly v elastickém odskoku u zkoumaných látek. Předbobtnaný škrob vykazuje největší elastický odskok, nejnižší pak dikalciumfosfát hydrogenfosforečnanu sodného.



Obr. 9 Model tenké vrstvy 15¹⁵

2.3.1.4.2. Vliv celulosy

W. Schmid a K. M. Picker-Freyer měli za cíl své studie zhodnotit lisovací vlastnosti a vhodnost použití alginátů pro tabletování. Algináty jsou přírodní polysacharidy získávané z hnědých mořských řas. Ke studiu bylo použito sedm různých alginátů. Dvě draselné soli a pět sodných solí v různém poměru s kyselinou guluronovou. Pro srovnání byla použita mikrokrystalická celulóza (MCC, Avicel PH 101).³

Tablety byly lisovány na výstředníkovém tabletovacím stroji. Výška tablet byla změřena po deseti dnech od vylisování. Elastický odskok ER byl vypočítán podle již zmiňované rovnice Armstronga a Heines-Hutta (1).

Draselné algináty vykazují nejvyšší elastický odskok, hodnoty okolo 20%. Poměr kyseliny guluronové ovlivňuje lisovací vlastnosti i období po

vylišování tablety. Zejména sodné algináty s vysokým obsahem kyseliny guluronové se při tabletování deformují elasticky. Chování alginátů při lisování závisí na jejich chemickém složení.

Hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) různých molekulových hmotností je široce používanou látkou v oblasti výroby léčiv. **I. J. Hardy et al** ve své studii lisovali tablety ze směsí HPMC.¹⁶ Ve funkci plastifikátoru autoři použili např. propylenglykol. Po vylišování tablet byla změřena jejich šířka a průměr pomocí mikrometru. Tyto hodnoty byly znovu změřeny po 24 hodinách od vylišování a podle vzorce Armstronga a Heines-Hutta, zmíněném v předchozím článku, byl vypočítán elastický odskok. U tablet byla dále vypočítána pevnost v tahu.

Při použití plastifikátoru došlo ke snížení tlaku, při kterém dochází k trvalým deformacím materiálu. Deformační vlastnosti HPMC v pevném skupenství jsou ovládány hydroxylově zprostředkovanými interakcemi (vodíkové vazby) a nikoli přes hydrofobní interakce. Propylenglykol a snad i jiné nízkomolekulární hydroxyanalogy mohou nabídnout výhodnější alternativu ke zlepšení stlačitelnosti a kompatibility HPMC.

2.3.2. Vliv léčivých látek na elastický odskok

2.3.2.1. Vliv kyseliny askorbové

Y.Kawashima et al v této studii provedli test na elastický odskok.¹⁷ Přímé lisování tabletoviny šetří čas i náklady v porovnání s granulací. Dále je tento proces plně automatizovaný. Krystaly kyseliny askorbové jsou nevhodné pro přímé lisování, kvůli jejím vlastnostem. Nově byla připravena kompatibilní kyselina askorbová pomocí kulového procesu krystalizace bez použití

jakéhokoliv pojiva. Během krystalizace vznikly sférické aglomeráty s lepšími lisovacími vlastnostmi. Použita byla krystalická kyselina askorbová a granulární krystaly kyseliny askorbové.

Z obou typů krystalů kyseliny askorbové byly připraveny tablety pomocí excentrického tabletovacího lisu. Proveden byl test na elastický odskok, tablety byly měřeny ihned po vylisování a po 24 hodinách.¹⁷

$$ER (\%) = \left[\frac{(He - Hc)}{Hc} \right] \cdot 100 \quad (5)$$

He...24 hod po vylisování

Hc...ihned po vylisování

Pevnost tablet byla vypočítána podle následujícího vzorce:¹⁷

$$\sigma_x = \frac{2 F}{\pi dh} \quad (6)$$

d...průměr

h...tloušťka

F...síla

K hodnocení byla dále použita Heckelova rovnice.

Bylo zjištěno, že pevnost v tahu tablet vyrobených z aglomerovaných krystalů byla výrazně vyšší. Toto může být způsobeno jejich zvýšenou fragmentací během komprese. Větší kontaktní plochy vedou k tvorbě silných pout mezi částicemi. Tekutost a zhutnitelnost se u aglomerovaných krystalů výrazně zlepšila, což vedlo k úspěšnému přímému lisování bez omezení rychlosti komprese.

2.3.2.2. Vliv acetazolamidu

Autoři **P. Di Martino et al** se zabývali lisováním acetazolamidu.¹⁸ Acetazolamid je velmi špatně lisován do tablet, obvykle musí být použit proces vlhké granulace. Sprejové sušení převádí kapalinu v jenom kroku do prášku. Sprejové sušení může měnit krystalinitu materiálu. Vliv krystalu na vlastnosti tablet byl prokázán již v roce 1963. Proces zhuštění prášku může být rozdělen do několika etap: přeskupení částic při plnění matrice, počáteční fáze komprese, elastické deformace, plastické deformace a fragmentace. Krystaly acetazolamidu byly pozorovány skenovacím elektronovým mikroskopem. Pomocí pyknometru byla zjištěna hustota vzorků. K lisování byl použit rotační lisovací stroj. Jako charakteristika zhuštění prášku byla použita Heckelova rovnice.¹⁸

$$\ln[1/(1 - D)] = KP + A \quad (7)$$

D....relativní hustota stlačeného prášku

P....aplikovaný tlak

A...konstanta

|K....sklon přímé lineární části

Elastický odskok byl vypočítán podle rovnice (1).

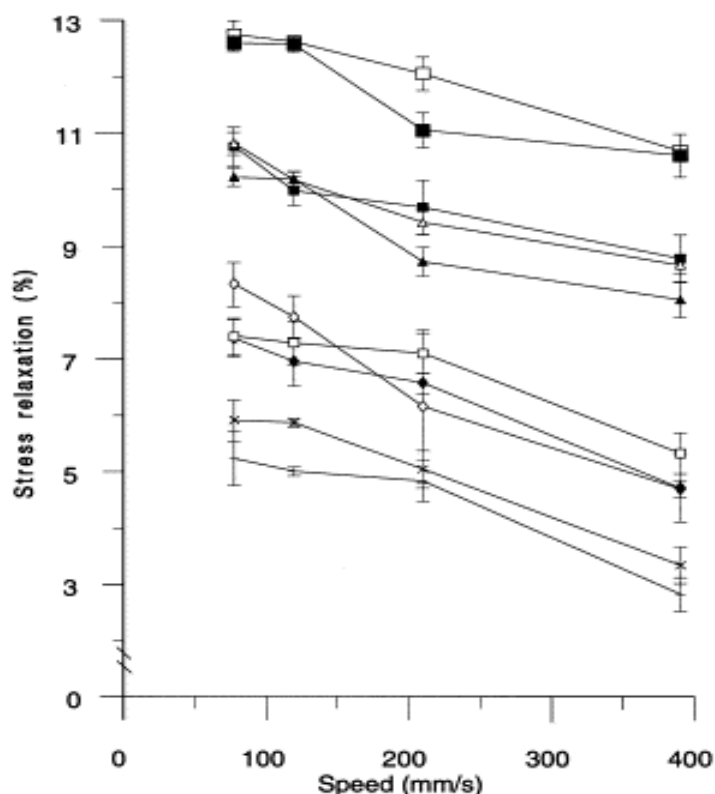
Tloušťka a průměr tablet byla měřena pomocí ručního mikrometru. Pomocí elektronového mikroskopu byly zjištěny dvě polymorfní formy krystalů získaných z různých krystalizačních metod. Jedna forma z jehlicovitých krystalů a druhá z větších jehlicovitých krystalů společně s malými nepravidelnými částicemi. Krystaly získané sprejovým sušením se jeví jako sférické částice, jejich povrch je hladký. Všechny vzorky byly lisovány na rotačním lisu. Se zvyšujícím se lisovacím tlakem se snižuje

pórovitost a zvyšuje pevnost tablet. Částice acetazolamidu získané sprejovým sušením mají hladký povrch a to přispívá k lepšímu přeskupení částic v počáteční fázi komprese. Krystaly získané sprejovým sušením obsahují obě polymorfní formy a mají dobré lisovací vlastnosti. Krystalické struktury přispívají ke snižování vnitřní pružnosti materiálu.

2.3.2.3. Vliv paracetamolu

O. F. Akande et al studovali vliv rychlosti stlačení na lisovací vlastnosti. Použitým materiálem byl paracetamol a mikrokrytalická celuloza, ze kterých byla připravena směs v poměru 1:1. Směs těchto látek má plasto-elastické chování, samotná mikrokrytalická celuloza se deformuje plasticky a tvoří velmi pevné výlisky, kdežto paracetamol se deformuje elasticky a je špatně stlačitelný.¹⁹

Tablety byly lisovány dvěma postupy, přímým lisováním a kombinací předlisování a hlavního lisování.



Obr. 10 Vliv rychlosti na stresovou relaxaci během přímého lisování a kombinace předlisování a hlavního lisování, – × – 80, – ▲ – 160, – ◆ – 240 a – ♦ – 320 MPa.: – □ – 80/160, – ▪ – 160/80, – △ – 160/240, – | – 240/160, – ○ – 240/320 a – ■ – 320/240 MPa.¹⁹

Po vylisování byly zjištěny rozměry tablet pomocí digitálního mikrometru. S nárůstem rychlosti stlačení se snižuje pevnost v tahu. Kombinací předlisování a hlavního lisování vznikají tablety s vyšší pevností v tahu a výhodou kombinovaného lisování je možnost použití menších lisovacích tlaků k výrobě pevných tablet.

S. Patel et al studovali vliv velikosti částic a velikosti síly působící při lisování a odvozené matematické parametry lisovatelnosti. Použité byly čtyři různé velikosti částic paracetamolu. Studované lisovací tlaky byly 5.2, 8.6, 17.3 kN.²⁰

K hodnocení byla použita Heckelova rovnice, analýza podle Walkera, dle Kawakita a dle Adamse.

Analýza podle Walkera má za cíl prozkoumat průběh snížení objemu tablety. Walkerova rovnice je založena na předpokladu, že míra změny objemu je úměrná působící síle.²⁰

$$\text{Log}P = \frac{-L \cdot V'}{V_0 + C_1} \quad (8)$$

V' objem při tlaku P

V_0 objem při nulové pórovitosti

L lisovací modul

C_1 konstanta

Elastický odskok je reverzibilní část deformace a svědčí o slabých mezičásticových vazbách. Procento elastického odskoku bylo vypočítáno z rovnice Armstrong a Heines-Hutta. Ukázalo se, že když byla lisovací síla větší, tak se elastický odskok zvýšil. Velikost částic měla také významný vliv na elastický odskok. Větší velikost částic vykazuje vyšší elastický odskok než menší částice. Dalším způsobem, jak vyjádřit elastické vlastnosti materiálu je poměr elastické energie na plastické energie.

Hodnoty modulu lisování se zvýšily s velikostí částic, což naznačuje menší změnu objemu pro daný tlak v případě větších částic.

Uvedené parametry mohou pomoci ve výběru pomocných látek a optimalizaci výrobního procesu.

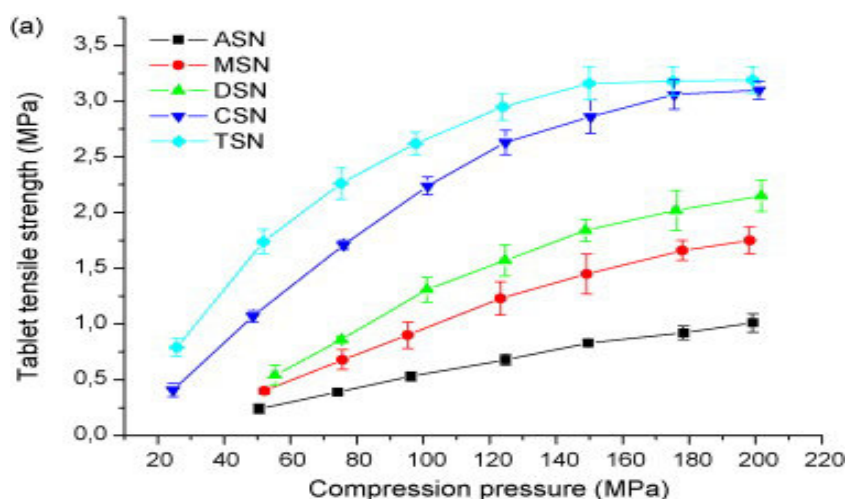
2.3.2.4. Vliv naproxenu

L. Malaj et al měli za cíl zjistit technologické vlastnosti a kompresní chování anhydridu a hydratované formy sodné soli naproxenu. Studované hydráty byly monohydrát (MSN), dihydrát (CSN) a tetrahydrát (TSN).

Zvláštní důraz byl kladen na rozdíly mezi dihydráty získanými různým způsobem, mají stejné množství vody, ale různou krystalickou formu.²¹

Elastický odskok byl vypočítán podle vzorce (1).

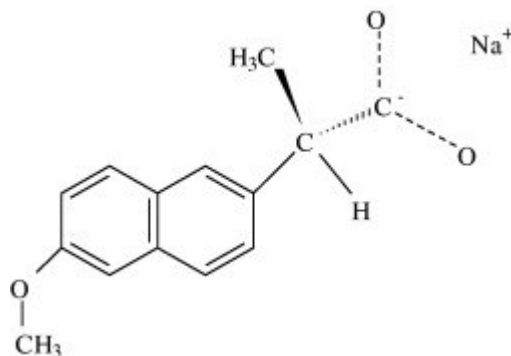
Výsledky ukazují, že přítomnost vody v krystalické struktuře zvyšuje tabletovací schopnost.



Obr. 11 Lisovatelnost²¹

Je možné dojít k závěru, že plastická deformace se zvyšuje s rostoucí hydratací. Elastický odskok klesá v pořadí anhydrát > monohydrát > dihydrát > tetrahydrát. Vzorky vyznačující se nižší schopností tabletování vykazují vyšší elastický odskok.

Cílem práce autorů **E. Joiris et al** bylo potvrdit vztah mezi absorpcí vody z anhydridu naproxenu sodného a dvou různých relativních vlhkostí a změny v tabletovacím a lisovacím chování.²²



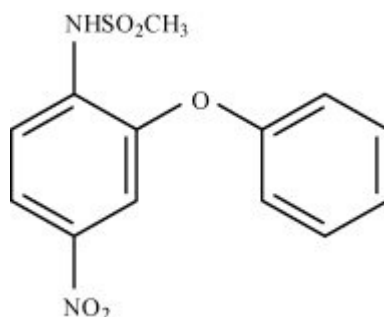
Obr. 12 Vzorec naproxenu sodného²²

Použitými látkami byl bezvodý naproxen sodný (ASN), Avicel PH 101 a magnesium stearát. Odpovídající množství ASN bylo uloženo v exsikátoru, dále byly prášky uloženy v několika bednách za příslušné relativní vlhkosti. Váha byla kontrolována každých 10 dní po dobu 3 měsíců. Absorpce vody byla vypočtena jako procentuální podíl z původního množství ASN. Docházelo k tvorbě di- a následně i tetrahydrátu.

K přípravě tablet byl použit jednotrnový lis. Zhutňování prášků bylo studováno pomocí Heckelovy rovnice. Celkový elastický odskok ER byl vypočten dle Armstronga a Haines- Nutta (1). Pórovitost tablet byla vypočtena z hmotnosti, objemu a hustoty. Pórovitost tablet vyrobených při 150 MPa postupně klesá v závislosti na obsahu vody. Hydratace vody výrazně zvyšuje stlačitelnost.

2.3.2.5. Vliv nimesulidu

Nimesulid a jeho krystalické formy získané z různých rozpouštědel a jejich vliv na tabletovací vlastnosti byl cílem studie autorů **P. Di Martino et al.**²³

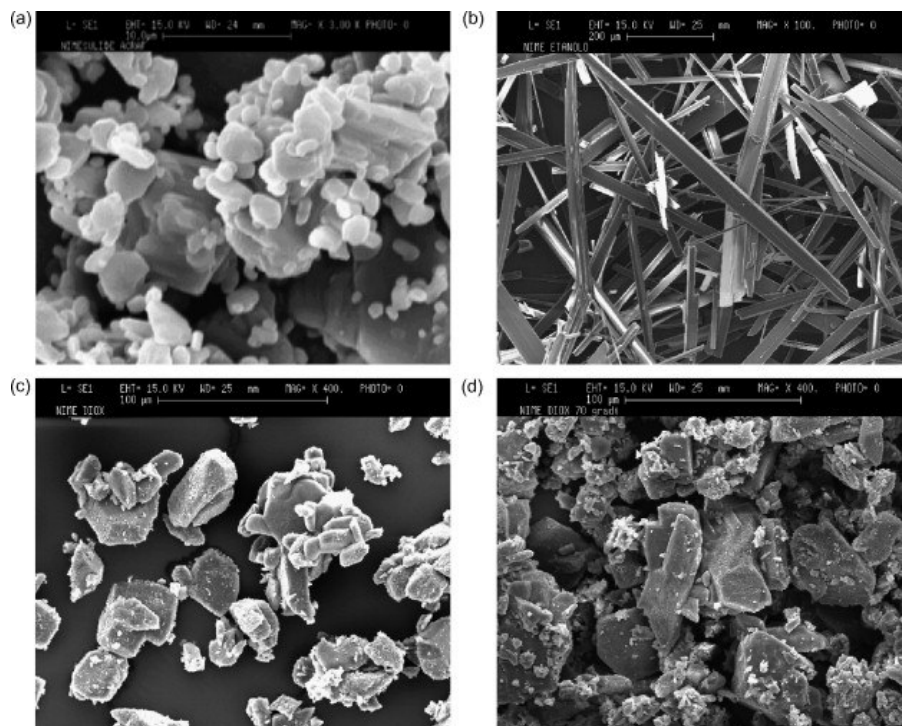


Obr. 13 Vzorec Nimesulidu ²³

Použitými rozpouštědly byly etanol, aceton, dioxan, tetrahydrofuran, dichlormetan a trichlormetan. Látka byla rozpouštěna v rozpouštědle při 40°C a následně spontánně chlazená v ledové lázni za stálého míchání. Získané krystaly byly sušeny po dobu jednoho dne.

Pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu byla stanovena morfologie krystalů. Studie kompresního chování byla provedena na rotačním lisu, připojeném k počítačovému kontrolnímu systému. Výška a průměr tablet byly měřeny ručním mikrometrem. Z rozměrů byla vypočtena pórovitost. Elastický odskok byl vypočten podle již dříve zmíněného vzorce.

Referenční krystaly jsou nepravidelné částice s podobnými rozměry, kdežto krystaly získané z etanolu jsou jehlicovité. Krystaly získané pomocí dioxanu jsou velmi podobné referenčním krystalům.



Obr. 14 Mikrofotografie a) referenční nimesulid, b) nimesulid vykrystalizovaný v etanolu, c) vykrystalizovaný v dioxanu, d) vykrystalizovaný v dioxanu a následně desolvatovaný při 70°C 1 hodinu²³

Referenční nimesulid lehce tvoří tablety až při použití tlaku kolem 150 MPa. Nimesulid vykrystalizovaný z etanolu vykazuje nižší tabletovací schopnost a z dioxanu nejnižší tabletovací schopnost a nejméně pevnými tabletami a největší pórovitostí tablet. Ovšem Nimesulid vykrystalizovaný z dioxanu a dále desolvatovaný vykazuje nejlepší tabletovací schopnost a nejmenší pórovitost.

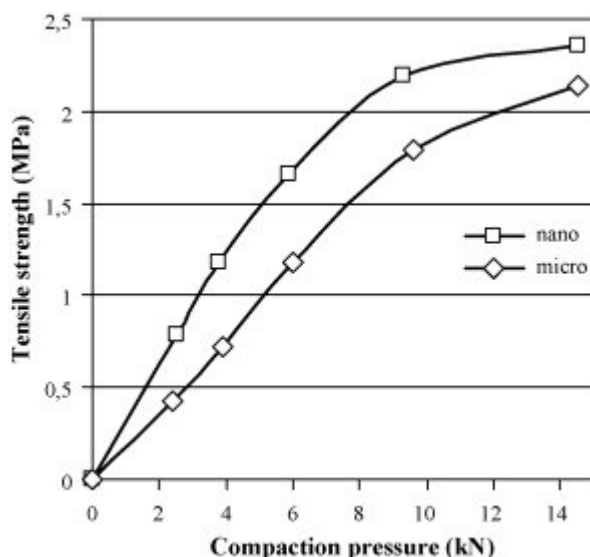
Byl prokázán vliv krystalografické modifikace na tabletovací vlastnosti Nimesulidu.

2.3.2.6. Vliv celecoxibu

A. Dolenc et al zkoumali otázky týkající se inženýrství nanosuspenzí. Tvorba nanočástic je v poslední době postup ke zvýšení rozpustnosti látek. Nanosuspenze mají nevýhodu v nestabilitě a růstu částic, proto je nutné použití stabilizátorů.²⁴

Použitým materiálem byl Celecoxib, acetonitril, ethylacetát, Tween 80, polyvinylpyrrolidon, mikrokrytalická celulóza (MCC). Byly připraveny nanosuspenze, které byly dále sprejově sušeny. Velikost částic byla zjištěna pomocí laserového difraktometru. MCC byla použita jako plnivo tablet. Tablety byly po vylisování zváženy a jejich rozměry změřeny pomocí mikrometru. Pyknometricky byla zjištěna hustota a dále vypočítána pórovitost tablet a pevnost v tahu. Elastický odskok (ER), který kvantifikuje míru expanze po odstranění tlakové síly, bylo vypočítáno dle již dříve zmíněného vzorce.

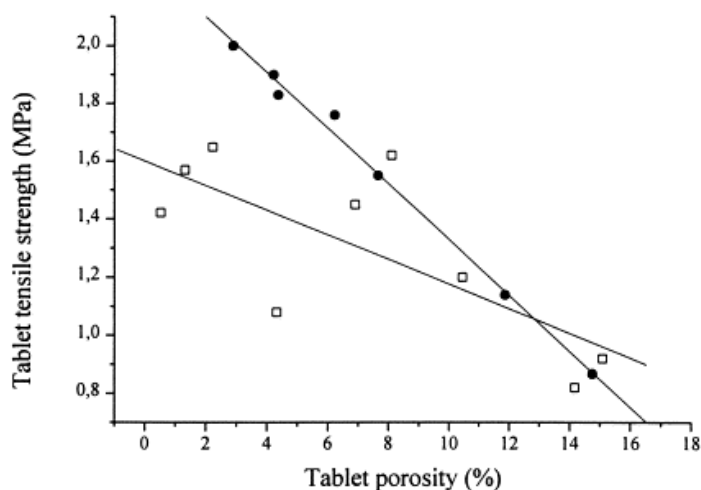
Ethylacetát byl nejslibnějším rozpouštědlem pro přípravu nanosuspenze Celecoxibu. Pevnost v tahu je vyšší u tablet s obsahem nanočástic, což naznačuje silnější mezičásticové interakce. Elastický odskok byl vyšší v případě tablet z mikročástic, než u tablet z nanočástic. Výrazně nižší lisovací síly je zapotřebí k lisování tablet z nanočástic oproti mikročásticím.



Obr. 15 Vztah mezi pevností v tahu a tlaku pro lisování tablet obsahujících MCC a celecoxibu v poměru 3:1²⁴

2.3.2.7. Vliv propyfenazonu

P. Di Martino et al měřili rozpustnost propyfenazonu spektrofotometricky v různých rozpouštědlech při 246 nebo 275 nm. Jako nejlepší rozpouštědlo byl zvolen etanol 96%. Krystaly propyfenazonu byly získány krystalizací pomocí různých rozpouštědel nebo chlazením po filtraci nasyceného lihového roztoku. Tablety byly lisovány na jednotrnové tabletovačce z aglomerovaných a neaglomerovaných krystalů propyfenazonu.²⁵



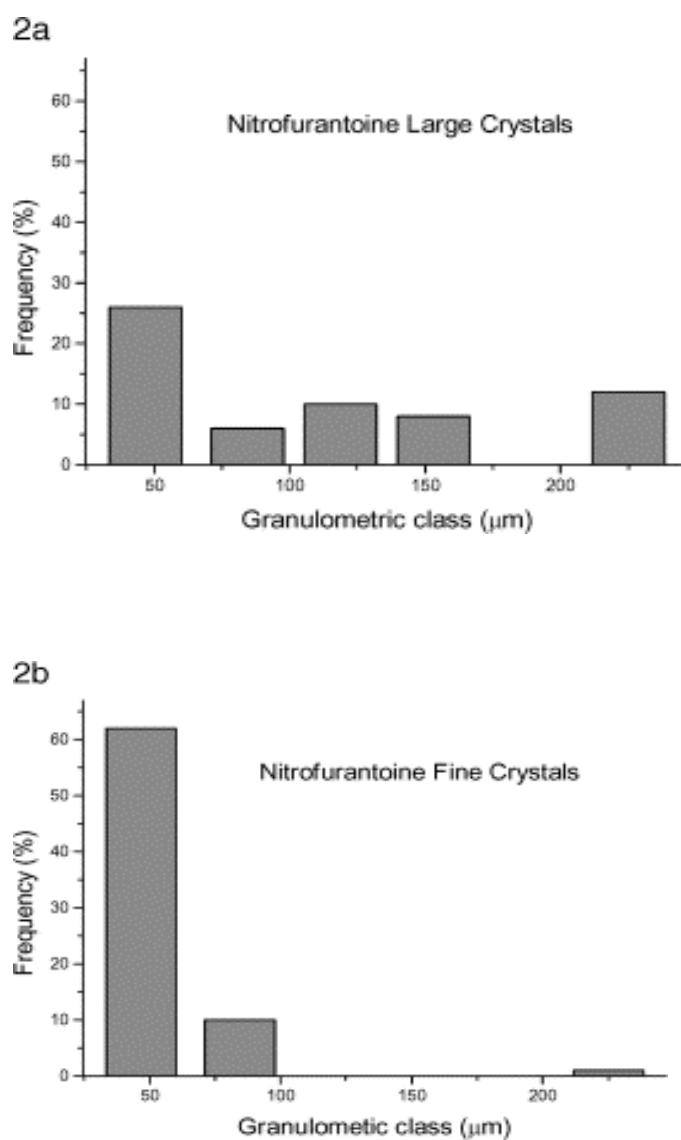
Obr. 16 Vliv pevnosti v tahu na pórovitosti tablet. Aglomerované krystaly (●), neaglomerované krystaly (□)²⁵

Stlačitelnost byla hodnocena pomocí Heckelovy rovnice (9).

Elastický odskok byl vypočten podle rovnice Armstronga a Haines-Hutta (1).

2.3.2.8 Vliv nitrofurantoinu

Cílem studie **P. Di Martina et al** bylo zjistit mezičásticové interakce binárních směsí s a bez použití kluzné látky. Použitým materiálem byl nitrofurantoin ve formě jemných (NFC) a velkých (NLC) krystalů, a různé druhy mikrokrystalické celulosy (MCC), jako kluzná látka stearan hořečnatý.²⁶



Obr. 17 Velikosti částic vzorků Nitrofurantoinu²⁶

Tablety byly lisovány pomocí jednotrnového lisu. Chování při lisování bylo studováno pomocí Heckelovy rovnice. Elastický odskok (ER) byl počítán rovnicí podle Armstronga a Haines-Hutta. Čisté materiály byly smíchány v různých procentuelních poměrech. Tloušťka a průměr neporušených tablet byla měřena ručním mikrometrem a pórovitost vypočítána z rozměrů, hmotnosti a hustoty. Dále byla počítána pevnost v tahu podle vzorce²⁶

$$Q = 2H/(\pi dt) \quad (9)$$

V této studii lze poukázat na velké rozdíly mezi NLC a NFC. NLC vykazuje vyšší vnitřní deformace a vyšší zhutňovací tendenci než NFC, ale podobné ER. Tyto výsledky vedou k předpokladu, že NLC má lepší lisovací vlastnosti než NFC. Mikrokrytalická celulosa byla charakterizovaná jako pojivo s vysokou vnitřní axiální a radiální pevností v tahu a mírným stupněm deformací. Všechny vzorky MCC vykazují podobné vnitřní deformace a výrazné ER. MCC je typicky visko-elastický materiál. Přídavek stearanu hořečnatého snížil tabletovací schopnosti všech použitých druhů MCC. Přidání MCC k NFC i NLC zlepšuje tabletovací vlastnosti a zvyšuje pevnost tablet v tahu. Ve směsi MCC-nitrofurantoin při tabletování dominuje hlavně zhutnitelnost MCC.

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza Flocel 102

Šarže: GUS/DRUGS/61099

Výrobce: Gujarat Indie

Calcii stearas – stearan vápenatý

Šarže: OPO 1008, Zentiva a.s. Praha, ČR

Výrobce: neuvedeno

3.2. Použité přístroje a zařízení

Laboratorní váhy A&D HR 120

Výrobce: A&D company, Japonsko

Popis: Na těchto vahách lze vážit v rozmezí 10mg až 120g.

Mísicí krychle Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Popis: Nerezová krychle s délkou hrany cca 200mm a s regulační jednotkou umožňující plynulé nastavení otáček.

Lisovací přípravek

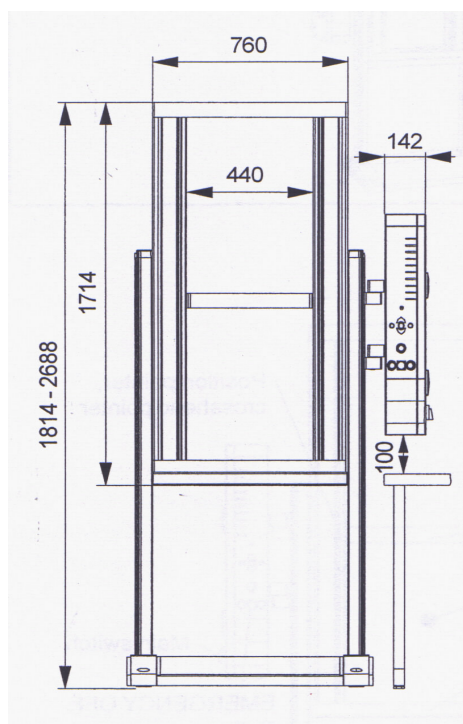
Výrobce: Machine Factory group Adamus HT, Štětín, Polsko

Popis: Skládá se z dvoudílného pláště, matrice, horního a dolního lisovacího trnu.

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1 – FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co. Ulm, SRN

Popis: Zařízení vyvíjí sílu v tlaku i tahu v rozsahu od 0 do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Vzdálenost čelistí, mezi něž se vkládá lisovací přípravek, se dá libovolně měnit. Přístroj je možno použít pro lisování tablet, ale i pro měření pevnosti tablet.



Obr. 18 Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1 – FRO 50 ²⁷

Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo absolute 543-681B

Výrobce: Mitutoyo corp., Kawasaki, Japonsko

Popis: Zařízení k měření výšky a průměru tablet v rozmezí 12,70 – 0,01 mm.

3.3. Postup práce

3.3.1. Příprava tablet

Pomocí mísící krychle byly připraveny směsi mikrokrytalické celulosy a stearanu vápenatého o koncentracích 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 % stearanu vápenatého. Mísení probíhalo po dobu 20 minut.

Tablety o průměru 13 mm a hmotnosti $0,500\text{g} \pm 0,5\text{mg}$ byly lisovány pomocí lisu T1-FRO 50 při následujícím nastavení:

Vzdálenost čelistí: 117 mm

Rychlost horního lisovacího trnu: 2 mm/s

Předzatížení: 2N

Lisovací tlaky: 1,9 MPa; 3,8 MPa; 7,5 MPa; 15 MPa; 22,6 MPa; 30,1 MPa; 37,7 MPa; 56,5 MPa; 75,3 MPa; 94,2 MPa a 113 MPa

3.3.2. Test stressové relaxace

Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány se 180 sekundovou prodlevou, kdy horní lisovací trn je zastaven v pozici maximálního tlaku a zaznamenává se snižování lisovacího tlaku v tabletě. Pro každý použitý tlak bylo změřeno 6 tablet při testu stresové relaxace. Po vylisování byla změřena výška tablet pomocí digitálního mikrometru.

Parametry byly získány pomocí trojexponenciální rovnice:

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{T_1} \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{T_2} \cdot t} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{T_3} \cdot t} + A_0 \quad (10)$$

LT - lisovací tlak [MPa]

t - čas [s]

A_{1-3} - vzájemné působení částic v různém stádiu deformace [MPa]

A_0 – tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě [MPa]

T_{1-3} – relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]

Plasticita byla vypočtena podle následující rovnice:

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (11)$$

P_i – plasticita [MPa.s]

3.3.3. Vyhodnocení FP

Ze záznamu síla-dráha byly získány parametry $E_{1,2,3}$ a faktor plasticity FP [%].

E_1 – energie předlisování [J]

E_2 – plastická energie (energie akumulovaná v tabletě) [J]

E_3 – elastická energie (energie uvolněná z tablety po relaxaci tablety) [J]

$$FP = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \quad (12)$$

Ke statistickému vyhodnocení výsledků byl použit program QC Expert 3.3. (TriloByte Statistical Software, Pardubice, CZ) a ORIGIN PRO 7.5. K hodnocení vlivu koncentrace kluzné látky a lisovacího tlaku byl použit vícefaktorový test ANOVA a výsledky byly zpracovány do grafů.

3.4. Ukázka protokolu

Zwick / Roell

Protokol

01.03.2010

Zk. parametry:

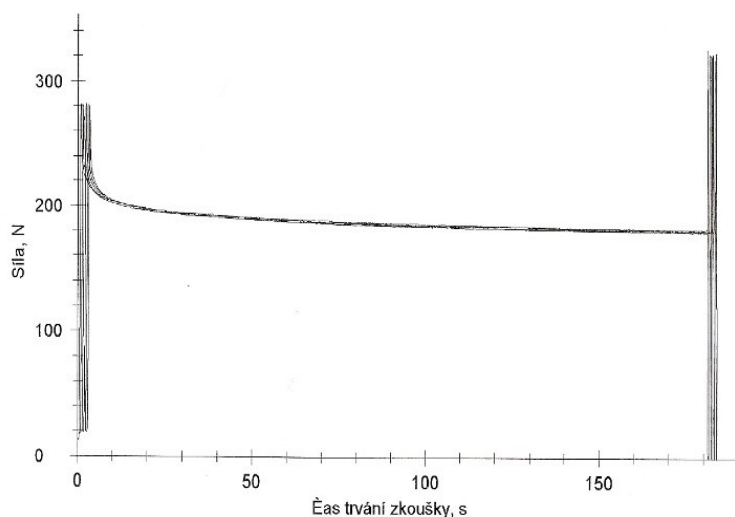
Zákazník :
Zkoušel(a) :

Materiál : r2 p60
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčnik Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm	L při 0,25 kN F _{zat} . mm
1	326,27	1,22	0,014	0,158	0,027	0,20	0,19	6,98	85,21	0,130	1,12
2	322,79	1,23	0,008	0,163	0,028	0,20	0,19	3,82	85,42	0,147	1,11
3	321,76	1,13	0,002	0,152	0,028	0,18	0,18	1,31	84,63	0,159	1,03
4	322,06	1,15	0,000	0,157	0,028	0,19	0,19	0,08	84,88	0,156	1,05
5	317,82	1,13	-0,002	0,156	0,027	0,18	0,18	-1,35	85,12	0,168	1,03
6	324,06	1,19	0,002	0,163	0,028	0,19	0,19	1,08	85,43	0,156	1,08

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 6	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm	L při 0,25 kN F _{zat} . mm
x	322,46	1,18	0,004	0,158	0,028	0,19	0,19	1,99	85,11	0,153	1,07
s	2,80	0,04	0,006	0,004	0,000	0,01	0,00	2,98	0,31	0,013	0,04
v	0,87	3,68	-	2,66	1,10	4,35	2,34	-	0,37	8,55	3,65

strana 1/1

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

$A_{1,2,3}$ [MPa]	elasticita
FP [%]	faktor plasticity
LT [MPa]	lisovací tlak
$P_{1,2,3}$ [MPa.s]	plasticita
R	korelační koeficient
s	směrodatná odchylka
$T_{1,2,3}$ [s]	konstanta
X	průměrná hodnota

4.2. Tabulky

Tabulka 1: Hodnoty parametru A_1 [MPa]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	0,4197	0,0003	0,4058	0,0002	0,3832	0,0004	0,3775	0,0004	0,4068	0,0002	0,3898	0,0003
3,8	0,8366	0,0005	0,8381	0,0007	0,7057	0,0007	0,7632	0,0007	0,7899	0,0005	0,6696	0,0006
7,5	1,6722	0,0010	1,4572	0,0013	1,5414	0,0015	1,4548	0,0014	1,5679	0,0009	1,4074	0,0013
15	3,0824	0,0026	2,9737	0,0026	2,8131	0,0024	2,6964	0,0026	3,0781	0,0019	3,0455	0,0026
22,6	4,1334	0,0034	3,9875	0,0033	3,7095	0,0030	3,7570	0,0031	4,4713	0,0026	4,0361	0,0032
30,1	5,6401	0,0049	5,1277	0,0041	5,5843	0,0044	4,6997	0,0037	5,6830	0,0033	5,5249	0,0047
37,7	6,1249	0,0048	6,4875	0,0055	6,5547	0,0041	5,6892	0,0048	6,1391	0,0043	6,5288	0,0037
56,5	7,6336	0,0056	7,5559	0,0056	7,8458	0,0045	7,1464	0,9485	7,1696	0,0056	7,6125	0,0045
75,3	8,2871	0,0062	8,4401	0,0068	7,9416	0,0051	7,6530	0,0060	7,0678	0,0053	8,0545	0,0046
94,2	9,2158	0,0069	8,2436	0,0063	8,4392	0,0057	7,5649	0,0058	7,0304	0,0053	8,0028	0,0046
113	8,9858	0,0063	7,6532	0,0057	7,6473	0,0050	8,3401	0,0066	6,8328	0,0049	7,4897	0,0042

Tabulka 2: Hodnoty parametru A_2 [MPa]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	S	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	0,1944	0,0001	0,2040	0,0001	0,1945	0,0002	0,1932	0,0002	0,2130	0,0001	0,2038	0,0001
3,8	0,3814	0,0003	0,4444	0,0004	0,3978	0,0004	0,3901	0,0005	0,4091	0,0003	0,3838	0,0004
7,5	0,7655	0,0005	0,7834	0,0016	0,7914	0,0009	0,7624	0,0008	0,8023	0,0005	0,8908	0,0009
15	1,4384	0,0015	1,5120	0,0021	1,5699	0,0016	1,7383	0,0018	1,5664	0,0010	1,5063	0,0016
22,6	2,0878	0,0020	2,1647	0,0025	2,6244	0,0023	2,4557	0,0021	2,2300	0,0014	2,1943	0,0020
30,1	2,6491	0,0026	2,7188	0,0025	2,7741	0,0025	3,1069	0,0026	2,8016	0,0017	2,7063	0,0026
37,7	3,1776	0,0028	3,1154	0,4135	3,2373	0,0022	3,7248	0,0034	3,1413	0,0025	3,2270	0,0020
56,5	3,9637	0,0034	3,7819	0,0034	3,9845	0,0025	3,7501	0,0035	3,7571	0,0033	3,8808	0,0025
75,3	4,4599	0,0039	4,0831	0,0039	4,2056	0,0031	4,6372	0,0040	4,6113	0,0038	4,1782	0,0027
94,2	4,6757	0,0040	4,0942	0,0038	4,1647	0,0034	4,0746	0,0037	4,0367	0,0035	4,1624	0,0027
113	4,6889	0,0039	4,0045	0,0037	3,9936	0,0032	3,9466	0,0038	3,8834	0,0033	3,9772	0,0026

Tabulka 3: Hodnoty parametru A_3 [MPa]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	0,1460	0,0000	0,1686	0,0000	0,1683	0,0001	0,1638	0,0001	0,1614	0,0000	0,1628	0,0001
3,8	0,2886	0,0001	0,3594	0,0002	0,3321	0,0002	0,3137	0,0002	0,3254	0,0001	0,3137	0,0002
7,5	0,5567	0,0002	0,6231	0,0004	0,6570	0,0004	0,6115	0,0004	0,6260	0,0002	0,6355	0,0004
15	1,0641	0,0007	1,1967	0,0007	1,2636	0,0007	1,1746	0,0007	1,1939	0,0004	1,2197	0,0007
22,6	1,5902	0,0009	1,7196	0,0010	1,8175	0,0009	1,7077	0,0009	1,7320	0,0006	1,7605	0,0009
30,1	2,0985	0,0012	2,2012	0,0011	2,2794	0,0011	2,1949	0,0011	2,2456	0,0008	2,2220	0,0012
37,7	2,6042	0,0013	2,6405	0,0013	2,6860	0,0009	2,6529	0,0013	2,6504	0,0011	2,6352	0,0009
56,5	3,5543	0,0014	3,4577	0,0014	3,5260	0,0010	3,4707	0,0015	3,4462	0,0014	3,4477	0,0010
75,3	4,2432	0,0016	3,9761	0,0015	4,0631	0,0012	3,9725	0,0015	3,9973	0,0014	3,9660	0,0010
94,2	4,6740	0,0016	4,2292	0,0015	4,2840	0,0013	4,2265	0,0015	4,2293	0,0014	4,2255	0,0010
113	4,8920	0,0015	4,3052	0,0014	4,3874	0,0012	4,2546	0,0015	4,2285	0,0013	4,2074	0,0010

Tabulka 4: Hodnoty parametru T_1 [s]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	0,1583	0,0018	0,1738	0,0019	0,2364	0,0040	0,2243	0,0041	0,1822	0,0020	0,1729	0,0021
3,8	0,1571	0,0014	0,1947	0,0029	0,1991	0,0031	0,2122	0,0033	0,1670	0,0017	0,1979	0,0031
7,5	0,1633	0,0014	0,1918	0,0027	0,2004	0,0030	0,2040	0,0029	0,1720	0,0016	0,2108	0,0029
15	0,1978	0,0025	0,2060	0,0027	0,1984	0,0026	0,2054	0,0029	0,1713	0,0016	0,2142	0,0028
22,6	0,2051	0,0025	0,1988	0,0025	0,2017	0,0025	0,2004	0,0025	0,1787	0,0015	0,2026	0,0024
30,1	0,2266	0,0027	0,2092	0,0025	0,2184	0,0025	0,2167	0,0024	0,1879	0,0016	0,2220	0,0027
37,7	0,2261	0,0025	0,2416	0,0072	0,2026	0,0018	0,2260	0,0027	0,2155	0,0022	0,1933	0,0016
56,5	0,2482	0,0027	0,2545	0,0026	0,2110	0,0018	0,2389	0,0028	0,2324	0,0027	0,2082	0,0018
75,3	0,2499	0,0028	0,2545	0,0029	0,2366	0,0023	0,2545	0,0028	0,2576	0,0027	0,2256	0,0019
94,2	0,2659	0,0028	0,2677	0,0029	0,2658	0,0026	0,2628	0,0030	0,2619	0,0030	0,2386	0,0020
113	0,2804	0,0028	0,2745	0,0030	0,2830	0,0027	0,2839	0,0032	0,2782	0,0030	0,2561	0,0021

Tabulka 5: Hodnoty parametru T_2 [s]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	3,5440	0,0499	3,7742	0,0464	4,4143	0,0921	4,2510	0,0931	4,0495	0,0501	3,6150	0,0483
3,8	3,4348	0,0433	3,9497	0,0761	3,8834	0,0740	4,0335	0,0809	3,4417	0,0410	3,9574	0,0759
7,5	3,2660	0,0394	3,5361	0,0636	3,6544	0,0711	3,6928	0,0684	3,3847	0,0385	3,8060	0,0710
15	3,2778	0,0568	3,4318	0,0598	3,3129	0,0545	3,4444	0,0619	3,0711	0,0330	3,5128	0,0607
22,6	3,2258	0,0509	3,1972	0,0499	3,1964	0,0475	3,2369	0,0489	3,0320	0,0308	3,2024	0,0474
30,1	3,3796	0,0536	3,1794	0,0464	3,2511	0,0469	3,2577	0,0464	3,0293	0,0300	3,3026	0,0503
37,7	3,2779	0,0455	3,2702	0,0490	3,0324	0,0324	3,2436	0,0483	3,1457	0,0395	2,9590	0,0288
56,5	3,3379	0,0436	3,2184	0,0437	2,9847	0,0284	3,2201	0,0459	3,1747	0,0433	2,9487	0,0284
75,3	3,2603	0,0424	3,2218	0,0449	3,1144	0,0346	3,2626	0,0444	3,3007	0,0428	3,0394	0,0289
94,2	3,3444	0,0427	3,3171	0,0450	3,3198	0,0397	3,3103	0,0447	3,3334	0,0438	3,1300	0,0300
113	3,4519	0,0419	3,3569	0,0455	3,4350	0,0409	3,4580	0,0492	3,4210	0,0438	3,2620	0,0310

Tabulka 6: Hodnoty parametru T_3 [s]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	61,2531	0,6859	64,0188	0,5975	66,7612	1,0924	63,8627	1,0454	64,9913	0,7063	60,1997	0,5901
3,8	61,3666	0,6309	62,4788	0,9642	61,2389	0,8985	60,7992	0,9695	57,4101	0,5050	65,0862	1,0331
7,5	59,1854	0,6129	58,7645	0,9642	60,6258	0,9287	59,3696	0,8842	58,1670	0,5310	61,2373	0,9137
15	56,2923	0,8280	58,6743	0,8618	59,1140	0,8047	58,6440	0,8894	55,9980	0,4988	60,1642	0,8729
22,6	56,9690	0,7767	57,2679	0,7548	58,7734	0,7365	57,3683	0,7414	56,7401	0,4901	58,2164	0,7243
30,1	58,8655	0,8185	58,7999	0,7297	60,3513	0,7415	58,7869	0,7070	57,5386	0,4792	59,5740	0,7684
37,7	59,3066	0,7042	60,0697	0,7450	59,2984	0,5218	59,6003	0,7244	59,6075	0,6156	57,0271	0,4529
56,5	62,2779	0,6642	62,4117	0,6642	60,1094	0,4487	61,7422	0,6778	61,8911	0,6580	59,1717	0,4371
75,3	64,0079	0,6475	64,5536	0,6722	63,6342	0,5290	64,0758	0,6467	64,0614	0,6141	61,8791	0,4354
94,2	66,4045	0,6438	66,3874	0,6489	65,8819	0,5679	65,6034	0,6366	65,6720	0,6188	63,9546	0,4370
113	68,6266	0,6296	68,0933	0,6534	68,5852	0,5721	68,4874	0,6903	68,3723	0,6194	67,1103	0,4539

Tabulka7: Hodnoty parametru P_1 [MPa.s]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	0,0665	0,0046	0,0705	0,0027	0,0911	0,0155	0,0861	0,0248	0,0741	0,0048	0,0674	0,0037
3,8	0,1315	0,0043	0,1622	0,0334	0,1768	0,0314	0,1637	0,0362	0,1319	0,0035	0,1339	0,0304
7,5	0,2732	0,0082	0,2816	0,0580	0,3140	0,0880	0,2996	0,0687	0,2698	0,0059	0,3004	0,0999
15	0,6135	0,1179	0,6198	0,1443	0,5634	0,1207	0,5573	0,1860	0,5274	0,0044	0,6583	0,1341
22,6	0,8578	0,2090	0,8007	0,1798	0,7472	0,1874	0,7564	0,2170	0,7992	0,0213	0,8217	0,1190
30,1	1,2816	0,1659	1,0807	0,2063	1,2287	0,2565	1,0208	0,2620	1,0684	0,0220	1,2295	0,1543
37,7	1,3901	0,1934	1,4920	0,3135	1,3328	0,2120	1,2864	0,3679	1,3269	0,2031	1,2623	0,0133
56,5	1,8980	0,1839	1,8327	0,2558	1,6557	0,0249	1,7174	0,3069	1,6805	0,3545	1,5855	0,0212
75,3	2,0797	0,2972	2,1553	0,3337	1,8759	0,1036	1,9647	0,5928	1,8214	0,4553	1,8177	0,0320
94,2	2,4622	0,4286	2,2213	0,4082	2,2462	0,2298	1,9967	0,3166	1,8420	0,1095	1,9097	0,0231
113	2,5246	0,3622	2,1078	0,3273	2,1638	0,1536	2,3776	0,3526	1,9034	0,1499	1,9186	0,0102

Tabulka 8: Hodnoty parametru P_2 [MPa.s]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9	0,6896	0,0807	0,7698	0,0449	0,8583	0,0686	0,8193	0,0412	0,8628	0,0647	0,7363	0,0335
3,8	1,3099	0,0286	1,7005	0,0870	1,7352	0,0935	1,5735	0,0904	1,4084	0,0799	1,5178	0,0615
7,5	2,5000	0,0617	2,7686	0,1013	2,8876	0,1388	2,8134	0,1455	2,7156	0,0432	3,3720	1,1052
15	4,7063	0,2676	5,1804	0,2800	5,1959	0,2024	6,0048	2,2147	4,8109	0,0660	5,2850	0,2489
22,6	6,7277	0,3504	6,9171	0,3566	8,4472	3,2528	7,9604	2,4146	6,7610	0,0658	7,0221	0,2408
30,1	8,9518	0,1917	8,6380	0,3058	9,0119	0,4750	10,1304	3,4681	8,4872	0,1048	8,9353	0,2203
37,7	10,4133	0,2819	10,1837	0,3803	9,8093	0,4884	12,1422	5,1343	9,8719	0,3710	9,5487	0,0401
56,5	13,2294	0,2191	12,1676	0,3463	11,8933	0,1554	12,0719	0,3569	11,9203	0,3928	11,4432	0,0357
75,3	14,5366	0,3659	13,1506	0,3138	13,0907	0,2960	15,0731	4,5866	15,2513	4,9485	12,7004	0,2261
94,2	15,6362	0,4317	13,5774	0,4084	13,8181	0,4329	13,4874	0,4067	13,4531	0,1617	13,0283	0,1518
113	16,1822	0,2777	13,4410	0,3183	13,7112	0,2866	13,6448	0,3303	13,2842	0,2296	12,9738	0,0622

Tabulka 9: Hodnoty parametru P_3 [MPa.s]

LT [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9	8,9373	0,9108	10,7963	0,6911	11,2377	1,0232	10,4664	0,4495	10,4910	0,7884	9,8017	0,6797
3,8	17,7227	0,9576	22,2213	0,6513	22,8691	0,8729	19,0747	0,5790	18,6793	0,7169	20,4182	0,4861
7,5	32,9513	0,7973	36,6150	1,0337	39,8274	1,1531	36,3008	1,2937	36,4165	0,3361	38,9304	1,7983
15	59,8988	1,5441	70,2064	1,9835	74,6890	0,7607	68,8836	2,1408	66,8695	2,0135	73,3746	1,2321
22,6	90,5804	2,1957	98,4815	3,3047	106,8106	1,9292	97,9479	3,8386	98,2743	0,6814	102,4834	1,3603
30,1	123,5268	1,3608	129,4132	2,0292	137,5705	3,8925	129,0360	2,7229	129,2101	1,1890	132,3651	1,6657
37,7	154,4575	3,2369	158,6020	2,1244	159,2891	4,6031	158,1071	2,8161	157,9653	2,7102	150,2807	1,1803
56,5	221,3468	2,1673	215,7930	2,5893	211,9381	2,4452	214,2803	2,3493	213,2800	3,0672	204,0106	0,7285
75,3	271,5954	3,2057	256,6485	3,5297	258,5908	11,2260	254,5334	3,1678	256,0696	3,1657	245,4094	0,8261
94,2	310,3758	3,9593	280,7816	7,3875	282,1886	4,7296	277,2817	3,5164	277,7425	1,2644	270,2366	1,2029
113	335,6917	2,4133	293,1631	2,9549	300,9564	9,1687	291,3855	4,4861	289,1128	1,3638	282,3655	2,1430

Tabulka 10: Vliv lisovacího tlaku na faktor plasticity FP [%] při koncentracích 0-2,5%

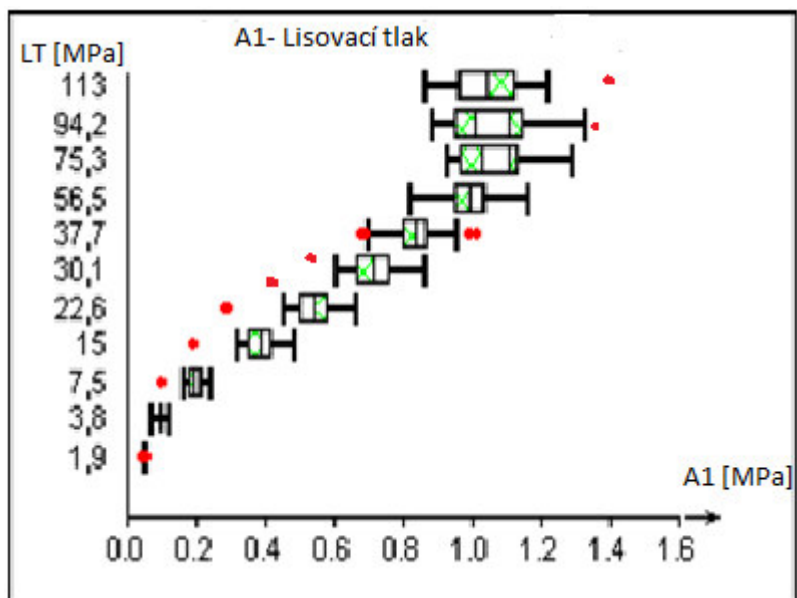
Tlak [MPa]	Koncentrace [%]											
	0,0		0,5		1,0		1,5		2,0		2,5	
	FP	s	FP	s	FP	s	FP	s	FP	s	FP	s
1,9	88,24	0,46	85,43	0,52	85,18	0,72	85,29	0,53	85,83	0,62	85,92	0,58
3,8	89,32	0,3	86,76	0,54	87,12	0,35	87,09	0,32	86,63	0,27	87,08	0,18
7,5	91,03	0,29	88,84	0,22	89,43	0,22	89,2	0,19	89,08	0,19	89,31	0,13
15	92,27	0,19	91,07	0,08	91,28	0,1	91,15	0,09	90,94	0,13	90,98	0,08
22,6	92,24	0,11	91,41	0,08	91,36	0,12	91,26	0,09	91,08	0,1	91,14	0,06
30,1	91,75	0,05	90,95	0,1	90,97	0,07	90,82	0,06	90,54	0,1	90,67	0,05
37,7	90,78	0,09	90,13	0,07	90,13	0,06	89,97	0,06	89,76	0,07	89,69	0,08
56,5	88,08	0,08	87,49	0,05	87,2	0,06	86,97	0,11	86,7	0,09	86,43	0,1
75,3	84,87	0,07	84	0,1	83,67	0,1	83,54	0,08	82,9	0,08	82,64	0,1
94,2	81,27	0,13	80,29	0,12	79,95	0,11	79,59	0,13	79,07	0,1	78,57	0,12
113	77,94	0,2	76,38	0,1	75,99	0,08	75,36	0,14	74,96	0,11	74,33	0,2

Tabulka 11: Výpočet korelace

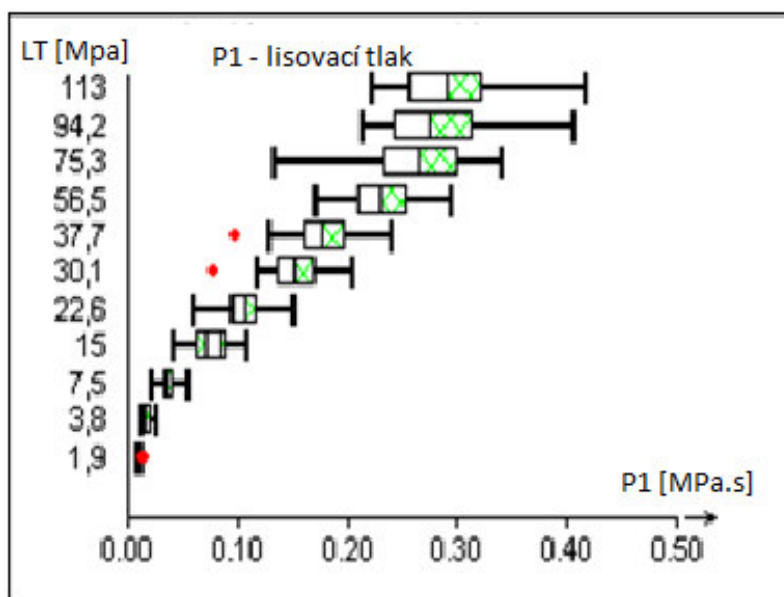
Korelace	R
$P_1 = 0,317 * A_1 - 0,316$	0,9530
$P_2 = 3,751 * A_2 - 1,439$	0,9693
$P_3 = 73,043 * A_3 - 21,092$	0,9938

4.3. Grafy

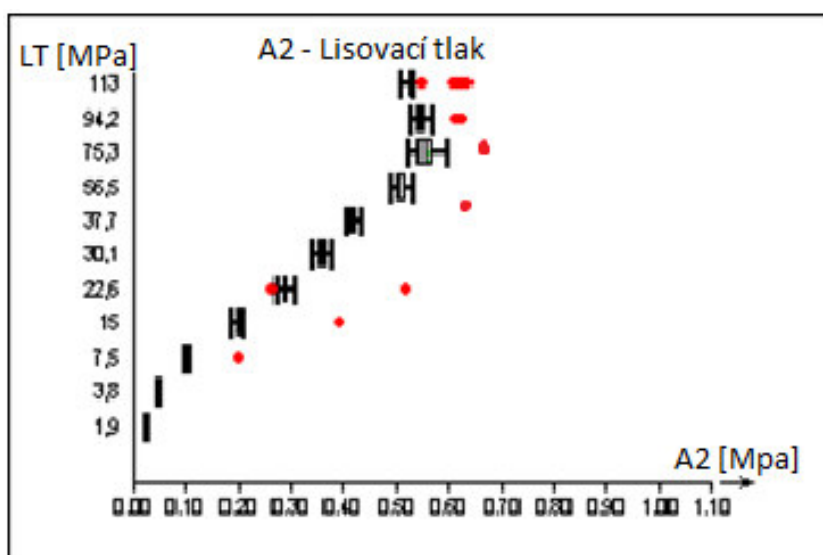
Graf 1: Vztah mezi lisovacím tlakem a parametrem elasticity A_1 [MPa]



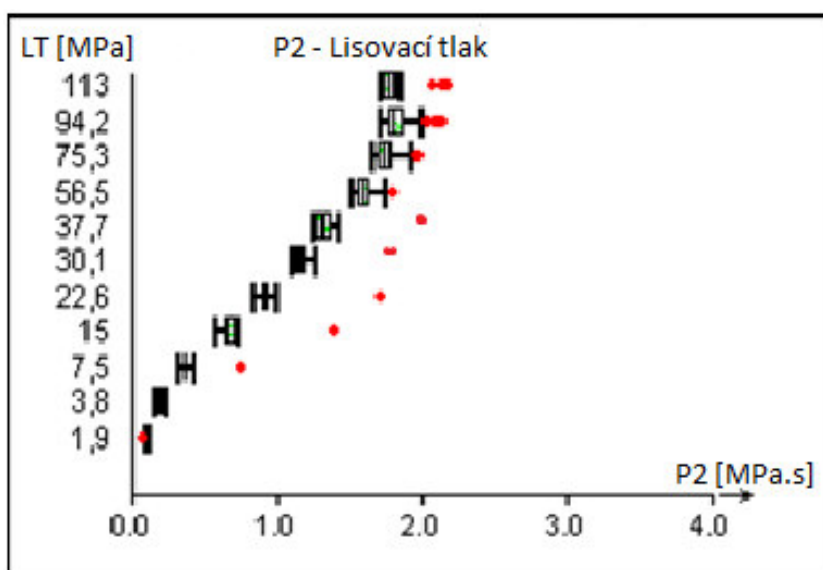
Graf 2: Vztah mezi lisovacím tlakem a parametrem plasticity P_1 [MPa.s]



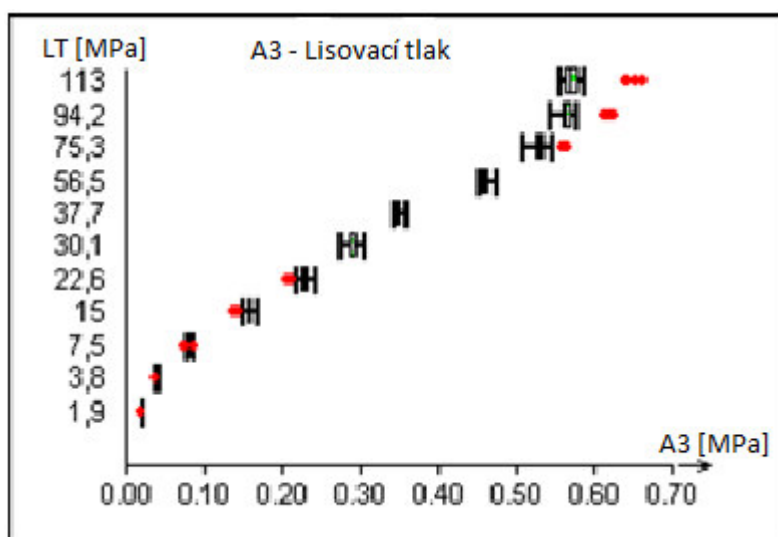
Graf 3: Vztah mezi lisovacím tlakem a parametrem elasticity A_2 [MPa]



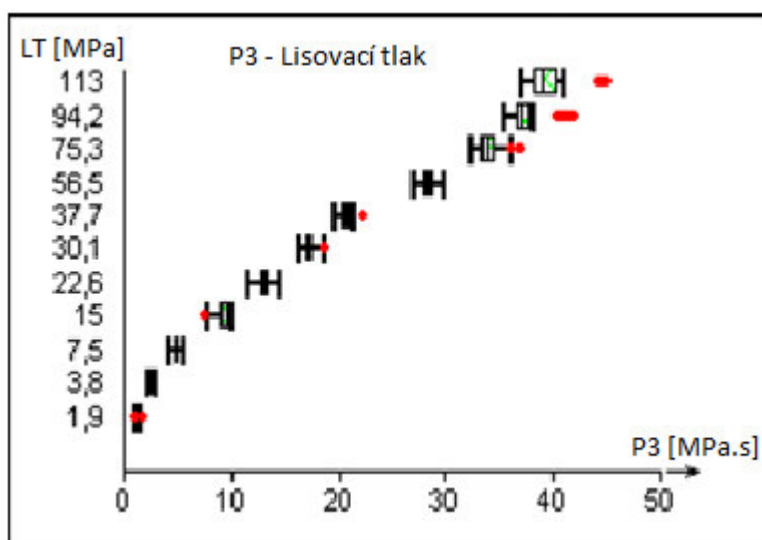
Graf 4: Vztah mezi lisovacím tlakem a parametrem plasticity P_2 [MPa.s]



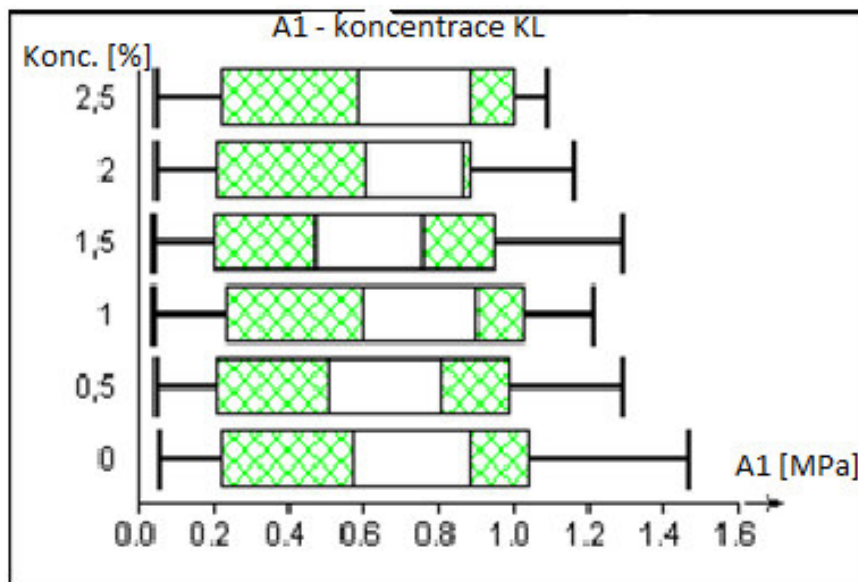
Graf 5: Vztah mezi lisovacím tlakem a parametrem elasticity A_3 [MPa]



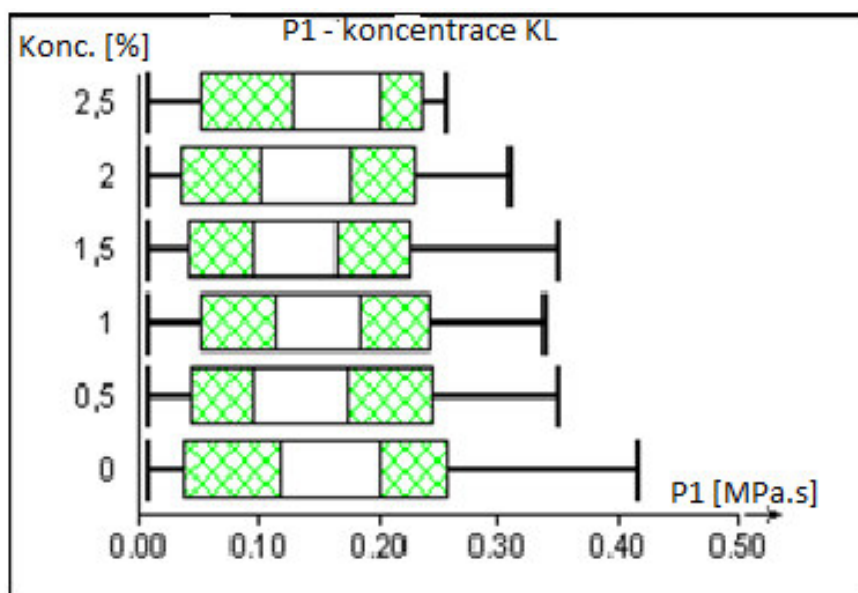
Graf 6: Vztah mezi lisovacím tlakem a parametrem plasticity P_3 [MPa.s]



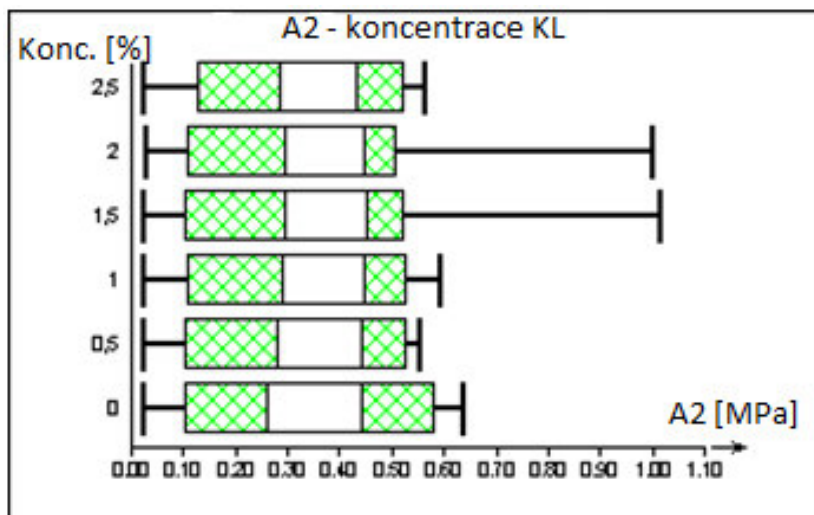
Graf 7: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem elasticity A_1 [MPa] při všech lisovacích tlacích



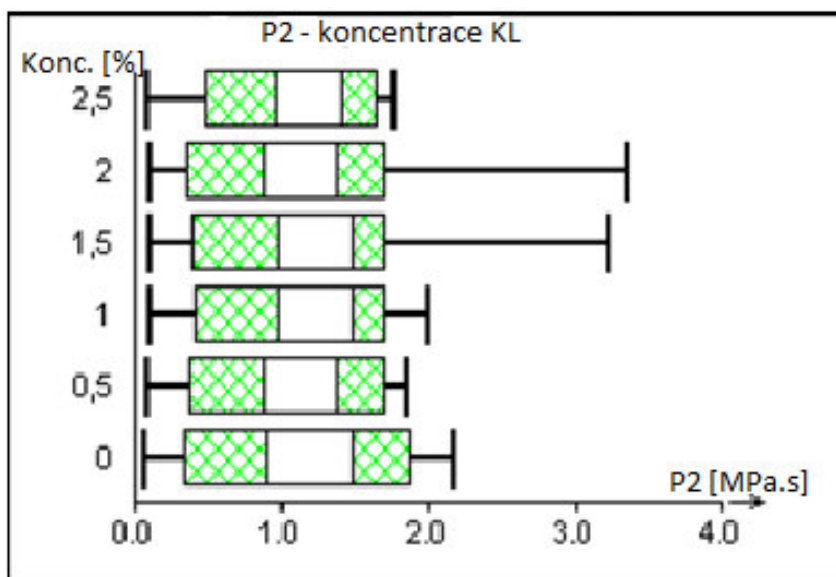
Graf 8: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem plasticity P_1 [MPa.s] při všech lisovacích tlacích



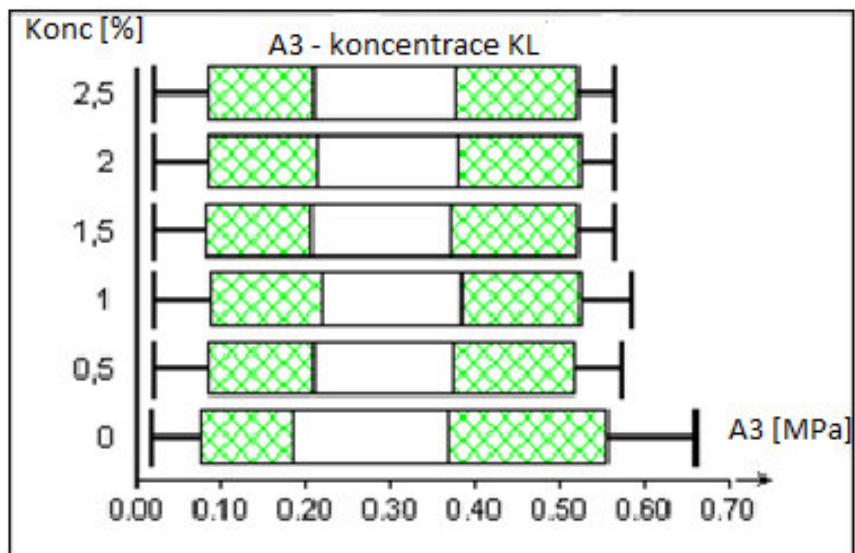
Graf 9: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem elasticity A_2 [MPa] při všech lisovacích tlacích



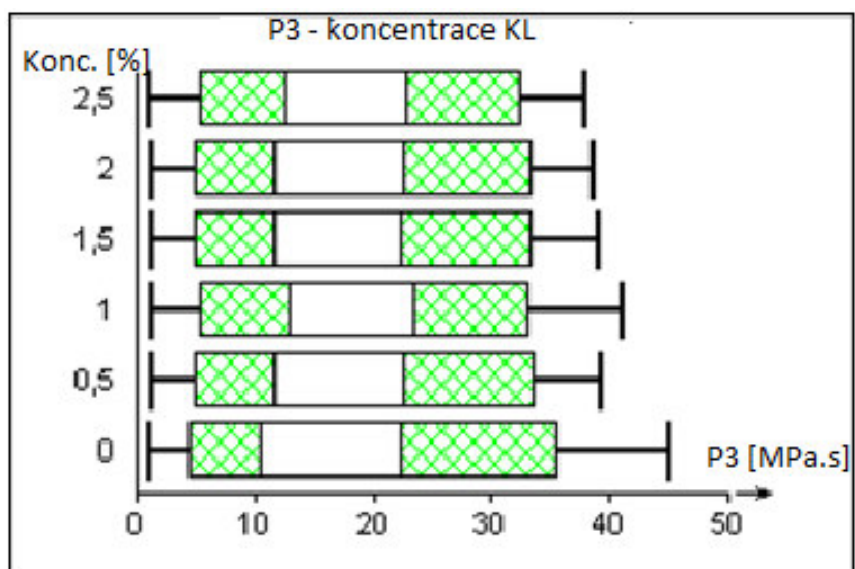
Graf 10: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem plasticity P_2 [MPa.s] při všech lisovacích tlacích



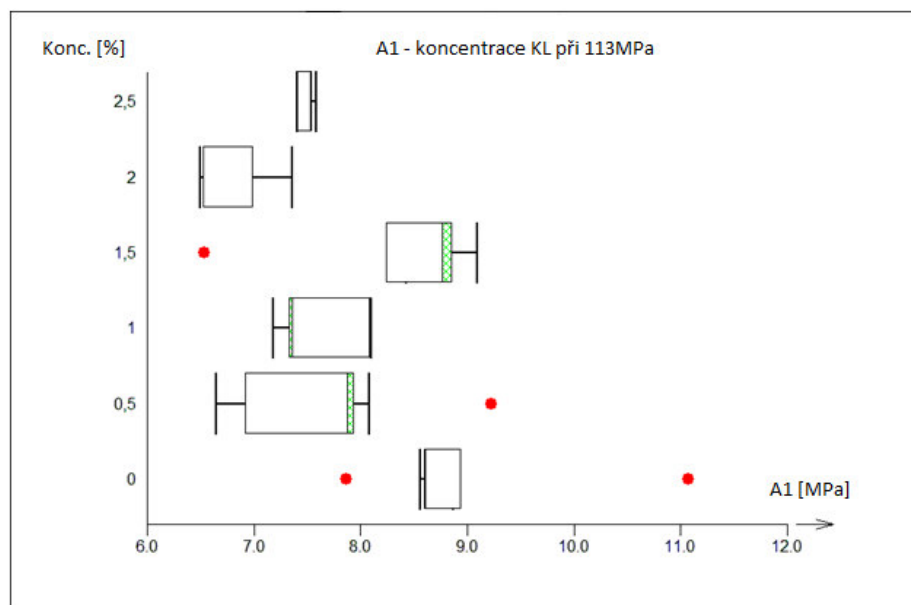
Graf 11: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem elasticity A_3 [MPa] při všech lisovacích tlacích



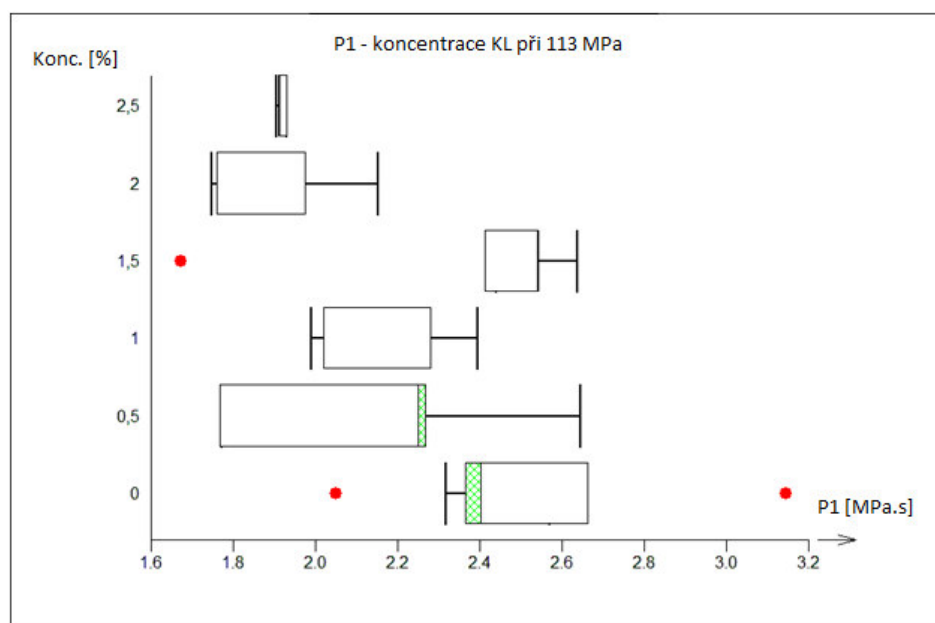
Graf 12: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem plasticity P_3 [MPa.s] při všech lisovacích tlacích



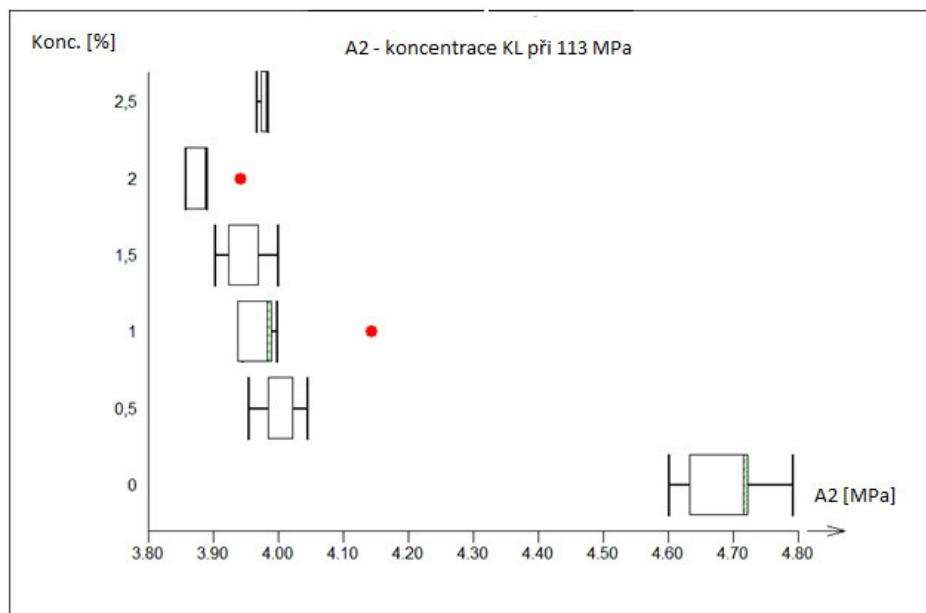
Graf 13: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem elasticity A_1 [MPa] při lisovacím tlaku 113 MPa



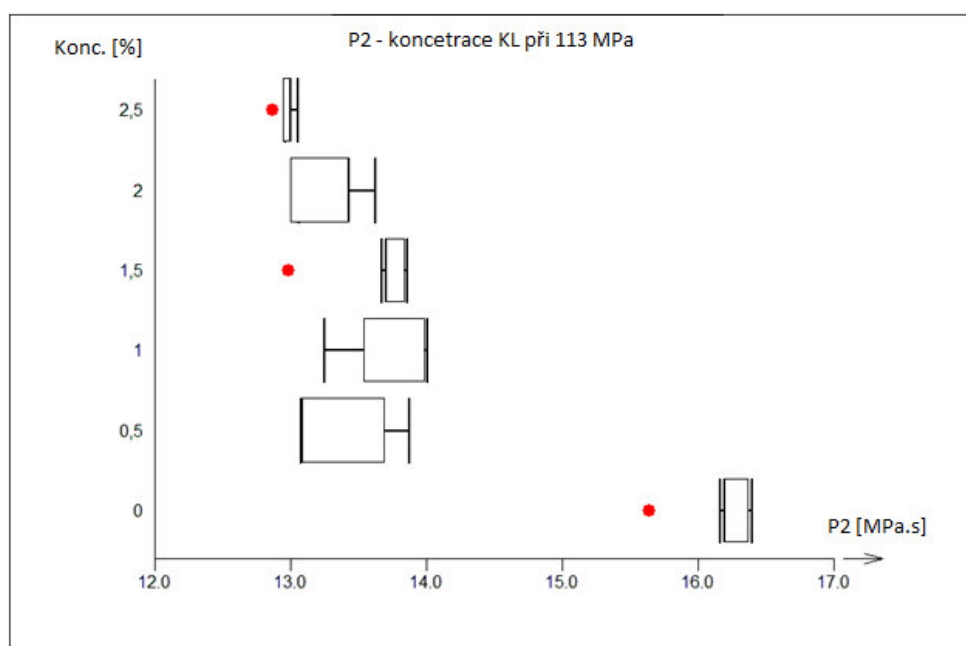
Graf 14: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem plasticity P_1 [MPa.s] při lisovacím tlaku 113 MPa



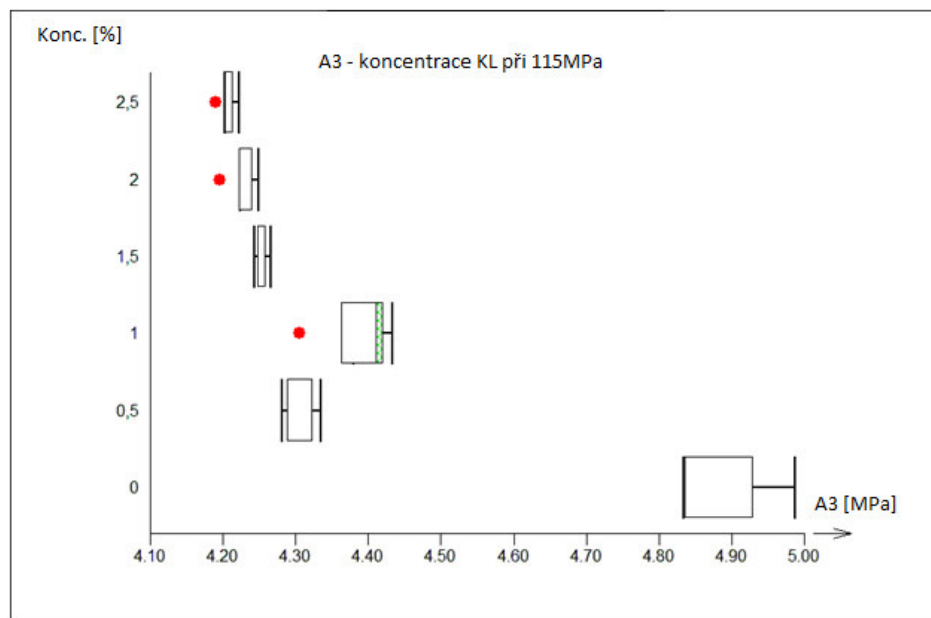
Graf 15: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem elasticity A_2 [MPa] při lisovacím tlaku 113 MPa



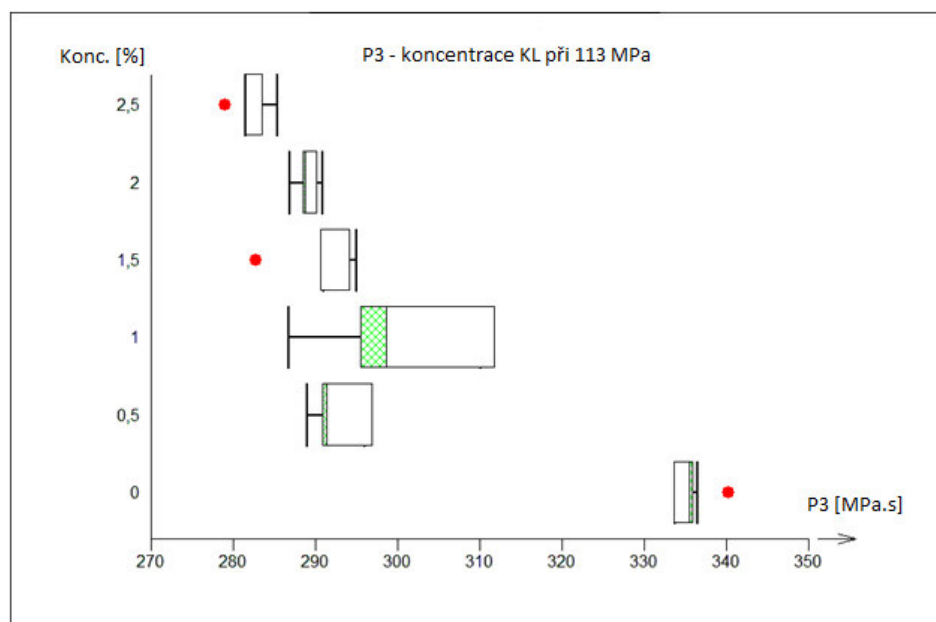
Graf 16: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem plasticity P_2 [MPa.s] při lisovacím tlaku 113 MPa



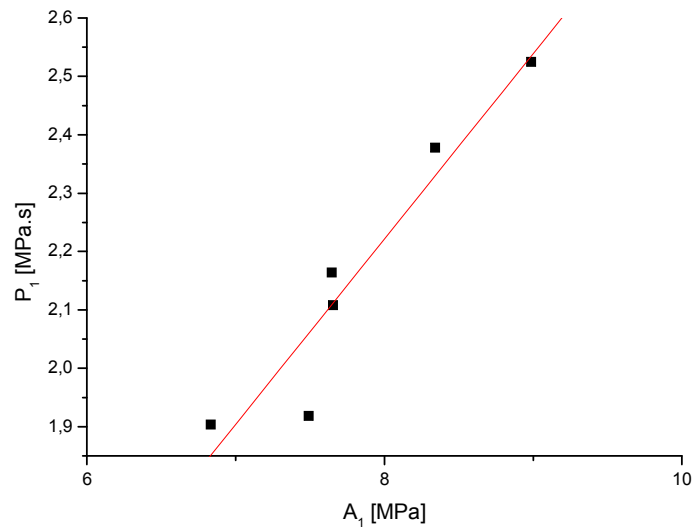
Graf 17: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem elasticity A_3 [MPa] při lisovacím tlaku 113 MPa



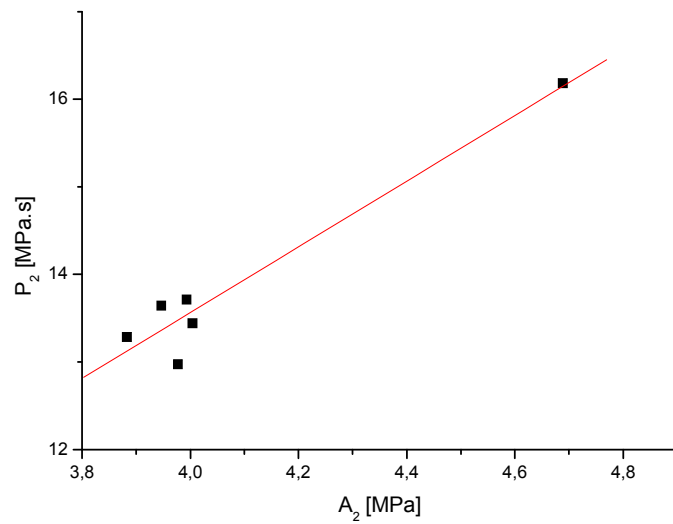
Graf 18: Vztah mezi koncentrací kluzné látky a parametrem plasticity P_3 [MPa.s] při lisovacím tlaku 113 MPa



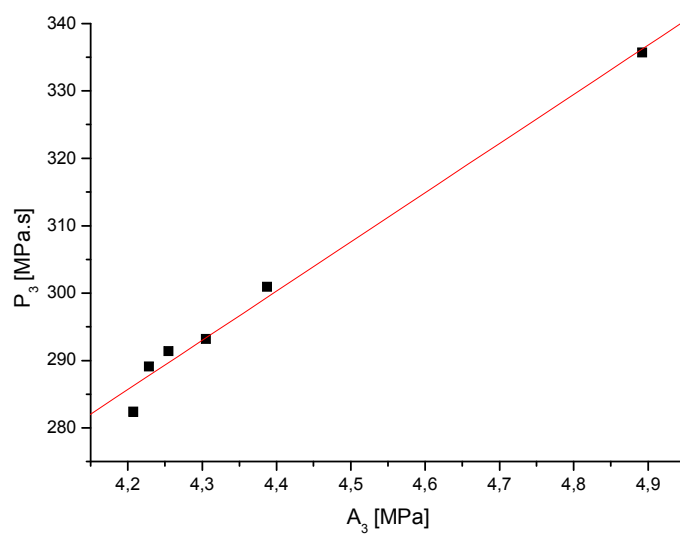
Graf 19: Korelace mezi faktorem plasticity P_1 [MPa.s] a elasticity A_1 [MPa]



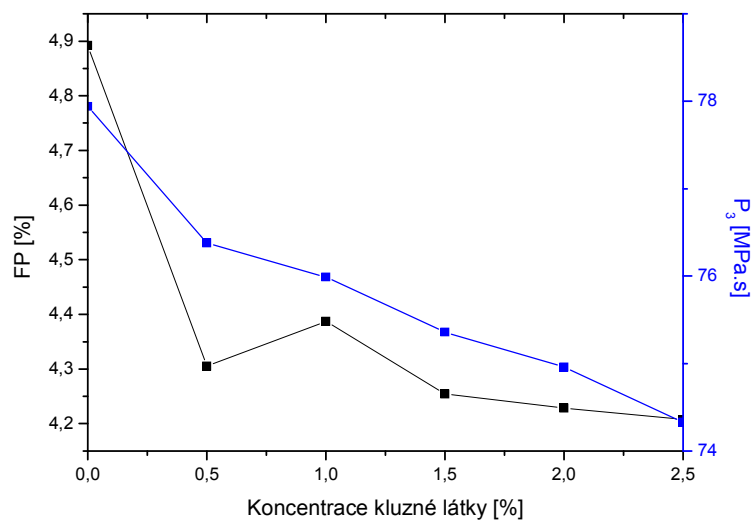
Graf 20: Korelace mezi faktorem plasticity P_2 [MPa.s] a elasticity A_2 [MPa]



Graf 21: Korelace mezi faktorem plasticity P_3 [MPa.s] a elasticity A_3 [MPa]



Graf 22: Vliv koncentrace kluzné látky na parametr plasticity P_3 [MPa.s] a faktor plasticity FP [%]



5. DISKUZE

V této práci je hodnocen vliv kluzné látky stearanu vápenatého na plasticitu a elasticitu lisovaných tablet. Základní hodnotící metodou je test stresové relaxace. Při tomto testu se hodnotí mezifáze mezi kompresí a relaxací tablety. Získávají se hodnoty parametru elasticity A_1, A_2, A_3 a parametry plasticity P_1, P_2, P_3 . Parametr P_3 je porovnán s faktorem plasticity (FP), který byl vypočten ze záznamu síla-dráha a byl prezentován v mé diplomové práci. Vliv kluzné látky byl hodnocen z pohledu koncentrace kluzné látky (0,0-2,5%) a z pohledu lisovacího tlaku (1,9-113,0 MPa).

5.1. Význam parametrů stresové relaxace

Při metodě stressové relaxace se zachycují změny, ke kterým dochází po ukončení fáze komprese v podmínkách, ve kterých je výška tablety konstantní a po stanovenou dobu dochází ke vzrůstu plastické energie na úkor energie elastické. V počátku prodlevy se v matici nacházejí částice nedeformované, částice elasticky deformované a částice plasticky deformované. Na ostatní částice mohou působit pouze částice elasticky deformované. Při použití trojexponenciální rovnice se celkový průběh změn dělí na tři dílčí děje. První děj vyjadřuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi a nedeformovanými částicemi, druhý děj interakci mezi elasticky deformovanými částicemi a plasticky deformovanými částicemi, třetí děj pak interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem. Každý z těchto dějů se charakterizuje parametrem elasticity A a parametrem plasticity P .

5.2. Vliv lisovacího tlaku na parametry testu stresové relaxace

Tablety byly lisovány při jedenácti lisovacích tlacích od 1,9 do 113 MPa. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách číslo 1 až 11 a v grafech číslo 1 až 22.

Z výsledků jasně vyplývá, že se vzrůstem lisovacího tlaku se zvyšují hodnoty parametrů A i P (graf 1 až 6). U prvního a druhého děje v rozsahu lisovacích tlaků od 1,9 do 75,3 MPa se parametry A i P zvyšují. Při dalším vzrůstu lisovacího tlaku od 75,3 do 113,0 MPa již není potvrzen vzrůst uvedených parametrů. V případě třetího děje byl vzrůst zjištěn u obou faktorů v celém rozsahu použitých lisovacích tlaků.

Získané výsledky souvisí se zvyšováním energie elasticky deformovaných částic. S rostoucím tlakem se zvyšuje tato elastická energie i plastická deformace částic.

5.3. Vliv koncentrace kluzné látky na parametry testu stresové relaxace

Při sledování vlivu koncentrace kluzné látky a parametry stresové relaxace bylo provedeno hodnocení pomocí programu QC Expert 3.3. u tablet lisovaných všemi lisovacími tlaky. Při tomto postupu nebyl zjištěn významný vliv koncentrace kluzné látky na studované parametry. Při daném hodnocení stresové relaxace je nutno hodnotit tabletu ve fázi plastické deformace, při nižších lisovacích tlacích se hodnotí tableta ve fázi předlisování nebo ve fázi elastické deformace. S ohledem na tuto skutečnost nebylo možno zjistit vliv koncentrace kluzné látky na parametry plasticity a elasticity tablet viz grafy č.

7 až 12. Při použité metodě byly porovnány koncentrace kluzné látky současně u všech lisovacích tlaků. Pro přesnější rozlišení vlivu kluzné látky na parametry stresové relaxace bylo provedeno hodnocení pouze u tlaku 113MPa. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách číslo 1 až 9 a grafech číslo 13 až 18. Při hodnocení prvního děje, to je při interakci elasticky deformovaných částic a nedeformovaných částic, s růstem koncentrace kluzné látky dochází k mírnému poklesu parametru elasticity A_1 i parametru plasticity P_1 . Netypicky se chová pouze soustava s obsahem 1,5% kluzné látky. U tohoto vzorku byly zjištěny vyšší hodnoty jak parametru A_1 tak P_1 v porovnání s ostatními směsmi kluzné látky.

Při hodnocení druhého děje došlo k podstatnému poklesu obou studovaných parametrů v rozmezí koncentrací kluzné látky 0,0 až 0,5%. Další vzrůst koncentrace kluzné látky již měl minimální vliv na plasticitu a elasticitu. Ke stejnému závěru se dospělo při studiu třetího děje.

Z výsledků vyplývá, že uvedená kluzná látka, stearan vápenatý, ovlivňuje viskoelasticitu lisovaných materiálů pouze v rozsahu od 0,0 do 0,5%. Zároveň je nutno upozornit na fakt, že v této práci se hodnotí pouze vliv kluzné látky na lisovatelnost materiálu, nikoli na jeho sypnost. Příčin zjištěného vlivu může být několik. V případě mikrokrytalické celulosy se může jednat o vytvoření vrstvičky kluzné látky na povrchu částic mikrokrytalické celulosy. Tato vrstvička může zamezit při lisování vytlačování vzduchu z intrapartikulárních pórů, důsledkem pak může být menší elastické stlačování částic a tím i tvorba nižšího parametru A_2 , resp. A_3 . Dalším důvodem může být vliv vytvořené vrstvičky kluzné látky na vznik vazeb, důsledkem toho pak může být nižší hodnota parametru plasticity P_2 nebo P_3 .

5.4. Vztah mezi hodnotami parametru A_1 a P_1

S ohledem na existenci zákona o zachování energie má být vztah mezi parametrem elasticity A a parametrem plasticity P lineární. Mezi uvedenými parametry ve třech studovaných dějích viz tab. 11 a grafy 19-21 byly zjištěny tyto vztahy:

$$P_1 = 0,317 \cdot A_1 - 0,316 \quad R = 0,9530 \quad (13)$$

$$P_2 = 3,751 \cdot A_2 - 1,439 \quad R = 0,9693 \quad (14)$$

$$P_3 = 73,043 \cdot A_3 - 21,092 \quad R = 0,9938 \quad (15)$$

Z praktického hlediska je nejdůležitější vztah mezi parametry třetího děje. S ohledem na velikost korelačního koeficientu 0,9938 je možno považovat vztah mezi oběma parametry za lineární.

5.5. Vztah mezi dvěma metodami na zjišťování plasticity materiálu

Byly porovnány dva parametry charakterizující plasticitu materiálu, první parametr byl parametr P_3 z testu stresové relaxace, druhým parametrem byl faktor plasticity FP (viz tab. 10) zjištěný ze záznamu síla-dráha. Z výsledků vyplývá (viz graf č. 22), že z korelace obou faktorů není možno s ohledem na korelační koeficient (0,9258) jednoznačně potvrdit lineární závislost obou parametrů. Je možno potvrdit pouze určitou tendenci lineárního vztahu.

6. ZÁVĚR

- S rostoucím lisovacím tlakem roste parametr elastické i plastické deformace.
- S rostoucí koncentrací kluzné látky v rozmezí 0,5%-1%-1,5% se mírně snižuje parametr elasticity A_1 a parametr plasticity P_1 . Pouze soustava s obsahem kluzné látky 1,5% se chová netypicky. U tohoto vzorku byly zjištěny vyšší hodnoty jak parametru A_1 tak P_1 .
- Vlivem přídavku 0,5% kluzné látky stearanu vápenatého se snižuje parametr plasticity A_2 a plasticity P_2 , při dalším růstu koncentrace kluzné látky již nedochází k podstatným změnám parametrů stresové relaxace.
- Vlivem přídavku 0,5% kluzné látky stearanu vápenatého se snižuje parametr elasticity A_3 a plasticity P_3 , při dalším růstu koncentrace kluzné látky již nedochází k podstatným změnám parametrů stresové relaxace.
- Byl zjištěn lineární vztah mezi parametry elasticity A_3 a plasticity P_3 platící pro třetí děj testu stresové relaxace.
- Nebyl potvrzen lineární vztah mezi parametrem P_3 a FP, s rostoucí koncentrací kluzné látky byla zjištěna tendence poklesu obou uvedených faktorů.

7. LITERATURA

¹ ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., OKEN, C.S.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5. Edition, 2006, Pharmaceutical Press, London, American Pharmacists Association, Washington, 918, s. 132-134, ISBN 0-85369-618-7

² ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., OKEN, C.S.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5. Edition, 2006, Pharmaceutical Press, London, American Pharmacists Association, Washington, 918, s. 102-103, ISBN 0-85369-618-7

³ SCHMID W., PICKER-FREYER K. M.: Tableting and tablet properties of alginates: Characterisation and potential for Soft Tableting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72, 2009, s. 165-172, ISSN 0939-6411

⁴ ZUURMAN K., MAARSCHALK K. V., BOLHUIS G. K.: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* 179, 1999, s. 107-115 ISSN 0378-5173

⁵ EBRA F., PICCERELLE P., PRINDERRE P., OPOTA D., JOACHIM J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52, 2001, s. 211-220, ISSN 0939-6411

⁶ MAARSCHALK K. V., ZUURMAN K., VROMANS D., BOLHUIS G. K., LERK C. F.: Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *International Journal of Pharmaceutics* 140, 1996, s. 185-193 ISSN 0378-5173

⁷ NIKOLAKAKIS I., NEWTON J. M., MALAMATARIS S.: Solid state ‘adsorption’ of fine antibiotic powders onto sorbitol: effects of particle size, state of sorbed water and surface free energy characteristics. *European Journal of Pharmaceutics Science* 17, 2002, s. 229-238, ISSN 0928-0987

⁸ BERGGREN J., FRENNING G., ALDERBORN G.: Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. *European Journal of Pharmaceutical Science* 22, 2004, s. 191-200, ISSN 0928-0987

⁹ ADOLFSSON A., NYSTROM CH.: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics* 132, 1996, s. 95-106, ISSN 0378-5173

¹⁰ CHANSANROJ K., BETZ G.: Sucrose esters with various hydrophilic–lipophilic properties: Novel controlled release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compaction. *Acta Biomaterialia*, Volume 6 (8), August 2010, s. 3101-3109, ISSN 1742-7061

¹¹ STEENDAM R., FRIJLINK H. W., LERK C. F.: Plasticisation of amylopectin by moisture. Consequences for compaction behaviour and tablet properties. *European Journal of Pharmaceutical Science* 14, 2001, s. 245-254, ISSN 0928-0987

¹² KACHRIMANIS K., MALAMATARIS S.: “Apparent” Young’s elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutical Science* 21, 2004, s. 197-207, ISSN 0928-0987

¹³ VEEN B. V., MAARSCHALK K. V., BOLHUIS G. K., ZUURMAN K., FRIJLINK H. W.: Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* 203, 2000, s. 71-79, ISSN 0378-5173

¹⁴ ANUAR M. S., BRISCOE J. B.: The elastic relaxation of starch tablets next term during ejection. *Powder technology* 195, 2009, s. 96-104, ISSN 0032-5910

¹⁵ PETER S., LAMMENS R. F., STEFFENS K. J.: Roller compaction/Dry granulation: Use of the thin layer model for predicting densities and forces during roller compaction. *Powder technology* 199, 2010, s. 165-175, ISSN 0032-5910

¹⁶ HARDY I. J., LOOK W. G., MELIA C. D.: Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. *International Journal of Pharmaceutics* 311, 2006, s. 26-32, ISSN 0378-5173

¹⁷ KAWASHIMA Y., IMAG M., TAKEUCHI H., YAMAMOTO H., KAMIYA K., HINO T.: Improved flowability and compactibility of spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct tableting designed by spherical crystallization process. *Powder Technology* 130, 2003, s. 283-289, ISSN 0032-5910

¹⁸ MARTINO P., SCOPPA M., JOIRIS E., PALMIERI G. F., ANDERS C., POURCELOT Y., MARTELLI S.: The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour.

International Journal of Pharmaceutics 213, 2001, s. 209-221, ISSN 0378-5173

¹⁹ AKANDE O. F., RUBINSTEIN M. H., ROWE P. H., FORD J. L.: Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1:1 paracetamol–microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. *International Journal of Pharmaceutics* 157, 1997, s. 127-136, ISSN 0378-5173

²⁰ PATEL S., KAŇHAL A. M., BANSAL A. K.: Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Comporessibility. *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No.1, January 2007, ISSN 0724-8741

²¹ MALAJ L., CENSI R., GASHI Z., MARTINO P.: Compression behaviour of anhydrous and hydrate forms of sodium naproxen. *International Journal of Pharmaceutisc* 10, 2010, s. 142-149, ISSN 0378-5173

²² JOIRIS E., MARTINO P., MALAJ L., CENSI R., BARTHÉLÉMY CH., ODOU P.: Influence of crystal hydration term on the mechanical properties of sodium naproxen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70, 2008, s. 345-356, ISSN 0939-6411

²³ MARTINOP., CENSI R., BARTHÉLÉMY CH, GOBETTO R., JOIRIS E., MASIC A., ODOU P., MARTELLI S.: Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms. *International Journal of Pharmaceutics* 342, 2007, s. 137-144, ISSN 0378-5173

²⁴ DOLENC A., KRISTL J., BAUMGARTNER S., PLANINŠEK O.: Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 376,2009, s. 204-212, ISSN 0378-5173

²⁵ MARTINOP., CRISTOFANO R., BARTHÉLÉMY CH., JOIRIS E., FILIPPO G. P., SANTE M.: Improved compression properties of propyphenazone spherical crystals. *International Journal of Pharmaceutics* 197, 2000, s. 95-106, ISSN 0378-5173

²⁶ MARTINO P., JOIRIS E., MARTELLI S.: Particle interaction of lubricated or unlubricated binary mixtures according to their particle size and densification mechanism. *IL Farmaco* 59, 2004, s. 747-758, ISSN 0014-827X

²⁷ Instruction manual for materials testing machina T1-FR050 TH. A1K, Zwick GmbH & Co. Ulm. 2002